Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

GLUCOSE–LACTAT– UND PYRUVAT–VERSCHIEBUNGEN IM BLUT DES MENSCHEN NACH INTRAVENÖSER VERABREICHUNG VON GLUKAGON PLUS INSULIN UND GLUKAGON PLUS GLIBORNURID

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Andreas Rohen
aus Stuttgart

1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523707_0006

Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

GLUCOSE-LACTAT- UND PYRUVAT-VERSCHIEBUNGEN IM BLUT DES MENSCHEN NACH INTRAVENÖSER VERABREICHUNG VON GLUKAGON PLUS INSULIN UND GLUKAGON PLUS GLIBORNURID

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Andreas Rohen
aus Stuttgart
1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. R. Lempp

Berichterstatter: Professor Dr. M. Eggstein

MEINER FRAU GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A	EINLEITUNG	
	Physiologische Vorbemerkungen	2
	Glucose	2
	Lactat	5
	Pyruvat	6
	Lactat/Pyruvat-Quotient	7
	Insulin	7
	Glukagon	10
	Sulfonylharnstoffe	11
	Glibornurid	14
	Fragestellung	16
B	VERSUCHE	17
	Klinisch-Chemische Methoden	17
	Glucose	17
	Lactat	17
	Pyruvat	18
	Statistik	19
	Versuchsdurchführung	20
C	ERGEBNISSE	24
	Glukagon/Insulin	25
	Werte	26
	Kurven	30
	Glukagon/Glibornurid	33
	Werte	34
	Kurven	38
D	DISKUSSION	41
	Glukagon/Insulin	41

	Seite
Glucose	41
Lactat	43
Pyruvat	44
Glukagon/Glibornurid	45
Glucose	45
Lactat	48
Pyruvat	49
E ZUSAMMENFASSUNG	52
F LITERATURVERZEICHNIS	53

Im Text verwendete Abkürzungen:

Lactatdehydrogenase	LDH
Pyruvatdehydrogenase	PDH
Freie Fettsäuren	FFS
Freies Glycerin	FG
Triglyceride	TG
Hydroxybuttersäure	HB
Acetessigsäure	Ac Ac
Adenosintriphosphat	ATP
Adenosinmonophosphat	AMP
Nicotinamid-adenin-dinucleotid	NAD
Nicotinamid-adenin-dinucleotidphosphat	NADP

A EINLEITUNG

Zum Verständnis von Stoffwechselwirkungen von Hormonen bzw. dem Eingriff von Medikamenten in das Stoffwechselgefüge sind die genaue Kenntnis der einzelnen Stoffwechselschritte durch ihre Erforschung in vitro nötig. Dann sind die Stoffwechselwege in vivo und ihre Beeinflussung durch Hormone und Medikamente zu verfolgen. Hierzu ist eine genaue Bestimmung möglichst vieler Metabolitparameter nötig. Diese Aufgaben sind häufig mit der Einführung eines Medikaments noch unerledigt. Das gilt für Sulfonylharnstoffe, deren beta-cytotrope Wirkung gesichert, ihre unmittelbare Wirkung auf den Organstoffwechsel jedoch noch weitgehend offen ist.

Es wurde hier versucht durch eine genaue und detaillierte Wirkungsbeschreibung der einzelnen gegebenen und zu betrachtenden Parameter, sowie durch die experimentellen Ergebnisse zu einem Bild ihrer gegenseitigen und gemeinsamen Wirkungsweise zu kommen unter der Berücksichtigung der Frage der speziellen extrapancreatischen Wirkung der Sulfonylharnstoffe.

PHYSIOLOGISCHE VORBEMERKUNGEN

Glucose

Die Glucose nimmt eine zentrale Stellung im Energiestoffwechsel ein. Zur konstanten Versorgung von Gehirn, Erythrocyten und anderen Organen hält der Stoffwechsel einen konstanten Blutzuckerspiegel aufrecht, dessen 'steady state' durch den Glucoseausstoß aus der Leber und dem Verbrauch der Organperipherie vorwiegend des Muskel- und Fettgewebes bestimmt wird (160). Dabei verhalten sich Glucoseproduktion und -verbrauch umgekehrt proportional zum Plasmaglucosespiegel (85); d.h. wenn die Glykolyse in der Peripherie abnimmt, steigt der Glucosespiegel im Blut und sinkt der Glucoseausstrom aus der Leber und umgekehrt. Der tägliche Glucosebedarf liegt bei 150 g, was ungefähr dem Leberglykogengehalt entspricht (49).

Der Plasmaglucosespiegel ist mit dem Insulinspiegel korrelativ reziprok gekoppelt. Er zeigt gemäß dem Leberrhythmus eine Tagesrhythmik mit tiefen Werten am Morgen und hohen Werten nachmittags und nachts. Umgekehrt sinken die Insulinwerte nachts und steigen morgens (2).

Die Glucoseutilisation erfolgt über drei Stoffwechselwege:
1) die Glykolyse, 2) den Pentose-Phosphat-Weg (Warburg-Dickens-Horeckershunt) (22) und 3) die Glucuronsäurebildung. Schließlich ist noch die Glykogenbildung als Speichervorgang zu erwähnen, demgegenüber auf der Produktionsseite die Gluconeogenese und die Glykogenolyse stehen.

Die Glykolyse, über die 80 % des Abbaus erfolgt (22, 49), vorwiegend in (Herz)muskel, Leber und Fettgewebe, verläuft über folgende Schritte: Glucose wird im Muskel durch Hexokinase, in der Leber durch Glucokinase zu Glucose-6-Phosphat, durch die Gluco-

mutase zu Fructose-6-Phosphat, durch die Phospho-Fructokinase zu Fructose-1,6-Di-Phosphat metabolisiert. Schließlich wird Phospho-enol-Pyruvat durch Pyruvatkinase unter aeroben Bedingungen zu Pyruvat, unter anaeroben Bedingungen zu Lactat abgebaut, die sich als Endprodukte der Glykolyse anhäufen. Beide Parameter stehen über die Lactatdehydrogenase (LDH) miteinander im Gleichgewicht und bilden mit dem Lactat Pyruvat-Quotienten das Redoxpotential des cytoplasmatischen Raumes.

Pyruvat steht durch die Pyruvatdehydrogenase (PDH) über Acetyl-Coenzym A und Oxalacetat mit dem Citronensäurezyklus in Verbindung, wo der Endabbau zu CO_2 und H_2O stattfindet.

Die Neubildung von Glucose erfolgt umgekehrt vom Pyruvat zum Phospho-enol-Pyruvat durch die Schlüsselenzyme Pyruvatcarboxylase (Pyruvat zu Oxalacetat) (Wood-Werkman Reaktion) und Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPC) (Oxalacetat zu Phospho-enol-Pyruvat) (Utter'sche Reaktion). Phospho-enol-Pyruvat bildet den Ausgangspunkt der Gluconeogenese (123), bei der über die Fructose-Di-Phosphatase und Glucose-6-Phosphatase Glucose gebildet wird. Die Gluconeogenese spielt sich zu 85 % in der Leber, zu 15 % in der Niere ab (49). Im Gegensatz zur Glykolyse verbraucht sie Energie. Glucose, Fructose und Insulin hemmen die gluconeogenetischen Schlüsselenzyme: Glucose-6-Phosphatase, Fructose-1,6-Di-Phosphatase und PEPC (72,184,194). Ebenso hemmen sie die Glykogenolyse unter aeroben Bedingungen (164).

Das stoffwechselaktive Glucose-1-Phosphat kann über Uridin-Diphosphat-Glucose zu Glykogen synthetisiert werden. Schlüsselenzym ist die Glykogensynthetase, die durch Insulin aktiviert wird (124).

Die Glykogenolyse wird über Cyclo-AMP, das durch die Adenylcyclase als second messenger gebildet und durch die Phospho-Diesterase abgebaut wird, in Muskel, Leber und Fettgewebe durch Adrenalin, Glukagon und Cortisol erhöht (57,60,95,98,169,171,185), durch Insulin gesenkt (18,49,53,95,121,165,166,169,179,

185). Cyclo-AMP stellt damit gleichsam den 'Energiehahn' der Zelle dar.

Im Rahmen übergeordneter Regulationen sind Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel stark aufeinander bezogen, vergleiche auch TRUMPP,R. (187) und OEI, J. (127). So konkurrieren Glucose und Freie Fettsäuren (FFS) als bereitstehende Energieträger. Glucose bildet über die Glykolyse im Fettgewebe alpha-Glycero-Phosphat, das zur Wiederveresterung der FFS zu Triglyceriden (TG) benötigt wird (112,187). Hohe Glucosespiegel fördern somit die Lipogenese und führen zu einem Abfall der FFS und der TG (45,47,74,112,145). Festgestellt wurde das unter anderem am erhöhten ^{14}C-Einbau in Glycerid-Glycerin bei hohen Glucosespiegeln (154). Die Lipogenese benötigt NADPH (22). Sie wird durch Insulin gefördert, welches auch 90 % des Glucosemetabolismus kontrolliert (38).

Umgekehrt steigt bei fallendem Glucosespiegel die Lipolyse, und die FFS steigen zusammen mit dem Glycerinspiegel im Blut an (45, 73). Ebenso führt Fettzufuhr, entsprechend einem Insulinmangel- oder Hungerzustand durch Absinken der Enzymspiegel des Glucoseabbaus (49) zu einem Abfall des Blutzuckerspiegels, sowie der Lactat- und Pyruvatwerte (47). Die FFS hemmen ihrerseits die Glucoseaufnahme in die Fett- und Muskelzelle und steigern so wiederum den Blutzuckerspiegel (45,73,145). Vermehrt anfallende FFS führen in der Leber zur Ketonkörperbildung in Form der beta-Hydroxybuttersäure (HB) und Acetessigsäure (AcAc) (41, 99). Diese werden von der Leber ins Blut abgegeben und ihrerseits als hohe Energieträger vornehmlich im Herzmuskel , aber auch in der Skelettmuskulatur verbrannt (41,48,153). In der Niere stimulieren sie die Gluconeogenese (102). Beta-Hydroxybuttersäure und Acetacetat spiegeln das Redoxpotential des Mitochondrialraumes wider (97).

Lactat

Lactat ist das Endprodukt der anaeroben Glykolyse und liegt im Reaktionsgleichgewicht mit Pyruvat vor. Der Lactatspiegel ist ein Resultat aus Produktion und Metabolisierung einerseits und dem Verteilungsraum andererseits. Quellen der Lactatbildung sind die Glykolyse in den glucoseverbrauchenden Organen z.B. des Skelettmuskels, des Gehirns und anderen. Der Abbau erfolgt im Muskel über Dehydrogenierung zu Pyruvat und Verbrennung im Citronensäurezyklus zu CO_2 und H_2O (89). Zum anderen wird Lactat in Leber und Niere wieder zu Glucose zurückverwandelt (Cori-Zyklus). Die Gluconeogenese verläuft nur unter aeroben Bedingungen (107,194).

Bei Hypoxie kommt es zu einer Lactatanhäufung und infolgedessen zu einer Lactatacidose (55,88,103). Eine Lactatacidose entsteht physiologisch bei Arbeit durch Steigerung der Lactatproduktion im Muskel von 10 % auf über 70 % durch dessen O_2-Schuld. Der Lactatspiegel sinkt dann wieder auf Grund schneller Metabolisierung in der Leber (89). Bei trainierten Personen kommt es zu einer besseren O_2-Ausschöpfung durch bessere Kapillarisierung des Muskels, sowie zu einer besseren Metabolisierung im Citronensäurezyklus auf Grund vermehrter Mitochondrienenzyme (LDH) (96).

Pathologischerweise kommt es zu einer Lactatacidose im Schock durch den eingeschränkten Lactatabtransport bei gleichzeitigem O_2-Mangel der Peripherie. Im Gehirn kommt es bei Anoxie zu einer fünffachen Steigerung der Glykolyse mit Lactatacidose (109). Infolge des Lactatanstaus steigt auch der Lactat/Pyruvat-Quotient (88,96). Die Acidose führt nach 3 - 5 Min zu irreversiblen Schäden durch Schädigung des ionalen Zellstoffwechsels (42,96). Eine Lactatacidose entsteht weiter bei Leberfunktionsstörungen durch die

mangelhafte Lactatverarbeitung zu Glucose, wie z.B. beim Diabetes, was zu einer verminderten Glucosetoleranz führt (149).

Insulin führt durch Gluconeogenesehemmung und Glykolysesteigerung zu einem Lactat- und Pyruvatanstieg (39,51,125,128) durch Aktivierung der PDH (66). Glukagon hat keinen wesentlichen Einfluß auf die Lactatkonzentration (160). Nach Sulfonylharnstoff wurden unterschiedliche Wirkungen auf die Lactatkonzentration beobachtet, wobei ein Lactatabfall im Sinne einer Glykolysehemmung als insulinunabhängige extrapancreatische Wirkung (39,51,58,59), ein nachfolgender Lactatanstieg als Insulinwirkung nach Sulfonylharnstoffen angesehen wird (58,160).

Als Einzelparameter, sowie mit Pyruvat im Lactat/Pyruvat-Quotienten läßt Lactat also Rückschlüsse auf die Glykolyserate, sowie indirekt auf die O_2-Schuld zu.

Pyruvat

Pyruvat stellt ein wichtiges Substrat bei der Verzweigung des Intermediärstoffwechsels dar: es wird über die PDH durch Decarboxylierung zu Acetyl-Coenzym A und als solches mit Citrat durch die Citratsynthetase in den Citronensäurezyklus eingeschleust, oder es dient über den Malonyl-Conenzym A-Zyklus der Lipogenese. Für die Verarbeitung des Pyruvat zu Acetyl-Coenzym A und Fett oder dessen Verbrennung im Citronensäurezyklus scheinen ionale Einflüsse der Alkalien Na^+ und K^+, sowie der Ernährungszustand eine Rolle zu spielen (11,157). Die Lipogenese wird im wesentlichen durch Insulin, aber auch durch Lactat, Pyruvat und Acetat stimuliert über eine Aktivierung der PDH (11,12,26,168,181). Senkungen des O_2-Gehaltes oder ATP-Mangel senken die PDH-Aktivität und damit die Lipogenese (8,181). Umgekehrt kommt es bei einer erhöhten oxidativen Phosphorylierung zu einem Abfall des

Lactat/Pyruvat-Quotienten, sowie zu einem Anstieg der gluconeogenetischen Intermediärprodukte Pyruvat und Glucose-6-Phosphat (82). Lactat und Pyruvat fördern also neben Acetat, Alanin, NADH und ATP die Gluconeogenese (19,60,82,101). Sie wird durch Glukagon, Adrenalin, Cortisol und Somatotropes Hormon gefördert (49,123,191,193), durch Insulin gehemmt, ebenfalls durch eine Aktivierung der PDH (47,66,101), noch bevor Pyruvat anfällt (26). Glukagon führt zu einem Pyruvatabfall (160), Insulin zu einem Pyruvatanstieg (39). Nach Sulfonylharnstoffen wurde ebenfalls ein Pyruvatabfall gefunden (160) im Sinne einer Glykolysehemmung (39,58).

Lactat/Pyruvat-Quotient

Der Lactat/Pyruvat-Quotient gibt über den cytoplasmatischen Redoxzustand Auskunft. Die Parameter stehen durch die LDH mit dem NADH/NAD Verhältnis in einem Reaktionsgleichgewicht (64,100). Daher kann der Lactat/Pyruvat-Quotient auch als Indikator für den NADH/NAD-Quotienten angesehen werden (161). Bestimmend für das Redoxpotential ist die oxidative Phosphorylierung (176). Ein größerer Quotient (negativeres Redoxpotential) bedeutet Vermehrung der Glykolyse (24,51,70,88,96,174), ein kleinerer Quotient (positiveres Redoxpotential) Glykolysehemmung. Die cytoplasmatischen Relationen - nicht ihre Konzentrationen - entsprechen dabei den Blutkonzentrationen. Lactat und Pyruvat sind frei diffusibel.

Insulin

Insulin wird in den beta-Zellen des Pancreas gebildet aus Proinsulin, das 1/5 der Insulinwirkung besitzt (49). Es wird durch verschiedenste Stimulatoren, vorwiegend durch Glucose (140,180), aber auch

durch Glukagon, Sulfonylharnstoffe, NAD, NADP (83) und Calcium über Emiocytose freigesetzt (108,133). Glucose greift dabei über spezifische Glucosereceptoren an der beta-Zelle an, die unabhängig von den beta-Receptoren sind (150). Beim Diabetes ist die Ansprechbarkeit dieser Receptoren defekt (1,150,196), was zur Sekretionsstarre der beta-Zelle für Insulin führt.

Man unterscheidet 2 Phasen der Insulinfreisetzung (1,147), wobei die langsamere Insulinproduktion vom längerfristigen Glucoseverbrauch der Peripherie abhängig sein soll (167), während die schnellere Sekretion der Insulingranula (85,108) vom akuten Glucoseausstoß aus der Leber abhängt (65). Noradrenalin, FFS und Ketonkörper hemmen die Insulinfreisetzung. Somatotropes Hormon, Glukagon, Sulfonylharnstoffe, sowie die Enterohormone Sekretin und Pancreozymin fördern die Insulinfreisetzung über Zellmembranmediatoren, vornehmlich das Adenylcyclasesystem (148,156).

Die Insulinwirkung greift an der Zellmembran der Muskulatur und des Fettgewebes an, wobei zwei verschiedene Insulinreceptoren angenommen werden (92,93). Peripher besteht sie vorwiegend in einer Permeabilitätserhöhung der Zellmembran für Glucose (4,29, 144), die zu 85 % von Insulin kontrolliert wird, aber auch in einer Permeabilitätserhöhung für Aminosäuren und Ionen. Dabei kommt es zu einer Beschleunigung der aktiven Transportsysteme in Leber und Muskel (38,91,122,130), wobei Membranstrukturveränderungen eine Rolle spielen sollen (110,143,172). Insulin dürfte die membrangebundene Adenosintriphosphatase stimulieren (190). Es kommt dadurch zu einer verstärkten Glucoseaufnahme ins Gewebe (4,38,195,196). In der Darmmukosa soll Insulin die Resorption hemmen (67). Durch die verstärkte Glucoseaufnahme ins Gewebe kommt es zu einem Abfall des Blutzuckerspiegels um ca. 45 %, sowie zu einem Anstieg von Lactat und Pyruvat bis zu 35 % im Blut (26,125) in den 1. 10 Min. (168, 174) über 30 - 45 Min. anhaltend, sowie einem verzögerten Anstieg

des Lactat/Pyruvat-Quotienten (positiveres Redoxpotential) (51, 125,174) als Ausdruck einer gesteigerten Glykolyse. Insulin fördert die Glykolyse über die Schlüsselenzyme Glucokinase (Leber), Hexokinase (Muskel), Pyruvatkinase und Phospho-Fructokinase (126,154, 185,186,194). Weiterhin fördert Insulin die Glucoseoxidation über Aktivierung der Glucose-6-PDH (61). In der Leber hemmt Insulin die Glucoseproduktion und reduziert den Glucoseoutput (53,118). Dies erfolgt durch Hemmung der Glykogenolyse (164,186,188) außer in der Niere (141) über eine Hemmung der Adenylcyclase und damit der Phosphorylaseaktivität (10,18,179). Weiterhin hemmt Insulin die Gluconeogenese in Leber und Niere (53,194) über Hemmung der PEPC (184), sowie der Glucose-6-Phosphatase und Fructose 1,6-Di-Phosphatase (164).

Dagegen wird die Glykogenbildung durch Insulin gefördert über Aktivierung der Glykogensynthetase durch Umwandlung der inaktiven D in die aktive L-Form nach 15 Min (10,95,124,141). Dies führt zu einem Anstieg des Leberglykogengehaltes, nachweisbar durch erhöhten Einbau von ^{14}C-Glucose in Glykogen (4), aber auch an der Zunahme des Endoplasmatischen Reticulum und der Zellgranula (189). Der Glykogengehalt verhält sich dabei umgekehrt proportional zum Anstieg der Phosphorylase- und Glykogensynthetasephosphatase-Aktivitäten (141). Schließlich wird über NADPH aus der Glucoseoxidation auch die Lipogenese aus Glucose, sowie FFS gesteigert (122,170) durch Aktivierung der PDH, die nach 15 Min einsetzt (11,26,168, 181) und die auch durch Pyruvat, Lactat und Acetat aktiviert wird (12), sowie durch Aktivierung der Acetatthiokinase (51). Die Lipolyse wird gehemmt (68,186) vermutlich unabhängig vom Glucosestoffwechsel durch Erhöhung der Phosphodiesterase-Aktivität (165,166, 183,195), die ihrerseits durch Xanthinderivate gehemmt wird (186). Als Zeichen der geringeren Lipolyse fallen FFS, TG (187), sowie HB und AcAc ab, letztere als Zeichen der verminderten Ketogenese (127,186). Im Zusammenhang mit Glukagongaben überwiegt

der Insulineffekt (169), der sich jedoch erst nach ca. 15 Min zeigt, sichtbar am Abfall der FFS und Hemmung des Leberglucoseoutputs (1,53,118).

So stellt Insulin im Gesamtbild ein aufbauend energiespeicherndes Hormon dar als einziger Antagonist zu Adrenalin und Glukagon. Wegen der vermehrten Lipogenese kommt es beim Adipösen zu einem Mehrbedarf an Insulin (20) mit Hyperinsulinismus und eventuell einem Erschöpfungsdiabetes der Inselzellen (137), der bei Gewichtsreduktion wieder reversibel ist (154). Nach Fasten ist die Insulinsekretion um 50 % reduziert (90).

Glukagon

Glukagon wird von den alpha-Zellen des Pancreas sezerniert (178) bei länger anhaltender Hypoglykämie (62,104). Es wirken dabei nur 20 % freies Glukagon, der Rest ist kompetetiv an Lebermembranen gebunden ohne hormonelle Aktivität. Beide Formen stehen in Wechselwirkung (17). Nach Hypoglykämie bewirkt es über eine Stimulierung der Adenylcyclase in Leber (32) und Herzmuskel (25) eine Steigerung des Cyclo-AMP-Spiegels nach 30 Sek. (28,57,60,192), der über eine Umwandlung der Phosphorylase a zu b durch Phosphatasekinase und Calcium (10) die Glykogenolyse in der Leber steigert (32,60,188) mit Maximum der Wirkung nach 10 - 15 Min. Gleichzeitig sinkt die Aktivität der Glykogensynthetase (10). Damit fördert Glukagon den Glucoseoutput aus der Leber (44,171) und führt zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel (1,152). Durch Hemmung der Glykogensynthese nach 10 Min, sowie Förderung der Glykogenolyse kommt es zu einer Anhäufung von Kohlenhydratvorstufen und zur Substratkettenphosphorylierung (164,193). Ob Glukagon im Sinne einer Glykolysehemmung (171,192,193) oder -steigerung (160) wirkt, ist fraglich. Die periphere Wirkung von Glukagon dürfte

gegenüber Insulin zurücktreten. Weiterhin fördert Glukagon über die Aktivierung der Fettgewebs-Triglyceridlipase (179) die Lipolyse und hemmt ebenso wie Adrenalin über hohe Cyclo-AMP-Spiegel die Lipogenese (192). Glukagon fördert die Gluconeogenese (193) aus C_3-Vorstufen (Lactat, Pyruvat, Alanin) (60,123,151,171,175) durch Induktion der PEPC durch Cyclo-AMP (184) mit Anstieg von Phospho-enol-Pyruvat (123). Dadurch kommt es nach Glukagon zu einem Pyruvatabfall (160). Unabhängig von der Glykogenolyse (63) führt Glukagon zu einer direkten Insulinfreisetzung (156,160), sowie zu einer Freisetzung von somatotropem Hormon (63). Dabei tritt die Insulinwirkung an der Leber jedoch später ein, was nach Glukagon den Blutzucker erst steigen, dann fallen läßt (62). Hinsichtlich der Wirkung auf den Cyclo-AMP-Spiegel überwiegt die Insulinwirkung (169).

Beim Diabetiker wird infolge des Insulinmangels durch Sekretionsstarre der beta-Zelle relativ mehr Glukagon ausgeschüttet (27,62, 172), so daß die Leber vermehrt Glucose ausschüttet (91), die in der Peripherie nicht aufgenommen werden kann (49).

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe werden als orale Antidiabetika in der Therapie des Erwachsenendiabetes eingesetzt. Ihre Entdeckung geht auf Loubatieres zurück (114,115). Eingesetzt in die Diabetestherapie wurden sie erstmals durch FRANKE und FUCHS (56). Im Laufe der Forschungsentwicklung hat man sogenannte Sulfonylharnstoffe der 2. Generation entwickelt, deren Wirkmengen im ng-Bereich liegen, und die eine größere Wirksamkeit (potency) und Wirkungsbreite (efficacy) besitzen (75,146,162).

Sie wirken über eine Sensibilisierung der Glucosereceptoren der beta-Zelle und lösen so die Sekretionsstarre der beta-Zelle durch

Senken der Reizschwelle auf Glucose für eine folgende Insulinfreisetzung (beta-cytotroper Effekt) (1,6,20,21,33,34,78,134,135,139, 147). Auch eine Neubildung der beta- und alpha-Zellen wurde beobachtet (35), die zu einer Insulinmehrproduktion führt (146). Dabei soll auch eine Glukagonfreisetzungshemmung eine Rolle spielen (3,31,106,132,155). Die frühen Insulingipfel als Ausdruck der Sensibilisierung der beta-Zelle sind dabei wichtiger als die Mehrbildung von Insulin (79,131). Bewiesen wurde die Insulinfreisetzung an isolierten Pancreaspräparaten, an denen mit dem meßbaren Insulinanstieg eine Degranulierung der beta-Zellen licht- und elektronenmikroskopisch nachgewiesen wurde (6,139). Die Insulinfreisetzung zeigt sich in Insulinpeaks mit Effektivspiegeln über 20 Min mit einem Abfall nach 40 Min. Man unterscheidet in der Sekretionsdynamik 2 Typen, den Tolbutamid- und den Glibenclamidtyp (78,147). Ersterer zu dem auch Glibornurid gehört, führt zu einem Insulinpeak 2 Min. nach intravenöser Injektion mit anhaltenden Spiegeln bis 30 Min (13,21,69). Glibenclamid führt zu einem späteren Anstieg von Insulin nach ca. 20 Min bei längeren Spiegeln bis über 60 Min (14,77). Auf Glibenclamid erfolgt auch ein höherer Insulinausstoß (14). Glibenclamid imitiert den physiologischen Rhythmus am besten (1,147). Die Wirkdosen verhalten sich dabei wie 1 000 zu 60 zu 1 (79) in der Reihenfolge Tolbutamid, Glibornurid, Glibenclamid, wobei die Wirksamkeit in derselben Reihenfolge zunimmt (16,69,142).

Allerdings steigern Sulfonylharnstoffe die Insulinfreisetzung nur in Anwesenheit von Glucose (30,77). Sulfonylharnstoffe potenzieren also den Glucoseeffekt (15), besonders Glibenclamid (1,146,147) nicht aber Tolbutamid (138). Zudem bleibt der Insulinspiegel durch Glucose länger erhalten, was zu einem protrahierten Insulinabfall nach Sulfonylharnstoffen führt (78,142). Bei oraler Gabe ist die Insulinsekretion auch durch Sekretinausschüttung mitverursacht (94, 146,148). Die Refraktärphase des Inselapparates beträgt 12 - 24h je nach Schwere des Altersdiabetes (137).

Weiterhin soll das Verhältnis von freiem und gebundenem Insulin zugunsten des ersteren beeinflußt werden durch Inaktivierung insulinbindender Antikörper (76). Es wurden auch eine Hemmung der Insulinaufnahme in die Leberzelle beobachtet (120), sowie erhöhte Insulinspiegel im Pfortaderblut gefunden (9). Letztere Wirkungen werden als extrapancreatische von der Insulinwirkung abgegrenzt. In der Insulinfreisetzung werden 2 Phasen unterschieden, wovon eine durch beta-Blocker hemmbar ist (33).

Der Insulinanstieg nach Sulfonylharnstoffen bewirkt einen Abfall der Glucose und der FFS, sowie eine Resorptionshemmung für Glucose über 45 Min (67). Unterschiedliche Reaktionen zeigen die Parameter Lactat, Pyruvat und die Ketonkörper (39,51,58,59,160). So kommt es auf Tolbutamid und Glibornurid zu einem initialen Lactatabfall, der dann in einen Anstieg übergeht, bei anhaltendem Pyruvatabfall (13,39,51,58,59,160). Bei Insulin kommt es bei beiden Parametern zu einem Anstieg. Der Lactat/Pyruvat-Quotient bleibt daher oft unverändert oder sinkt (positiveres Redoxpotential) im Sinne einer Glykolysehemmung (39,51,59). Beobachtete Glykolysesteigerungen (36,37,43) können als Insulinwirkung gedeutet werden (13, 58,160). Ein Abfall von Lactat und Pyruvat wird im Sinne einer Glykolysehemmung als eigene extrapancreatische Sulfonylharnstoffwirkung gedeutet (51,58,59). Weiterhin wird eine vermehrte oxidative Phosphorylierung durch Entkopplung der Atmungskette als extrapancreatische Wirkung der Sulfonylharnstoffe angenommen (24, 39,51,54,58,59,70,100,119). So lassen auch Messungen über einen gesteigerten O_2-Verbrauch der Inseln nach Tolbutamid es wahrscheinlich erscheinen, daß Sulfonylharnstoffe die endogene Substratoxidation steigern (173). Durch Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung soll die Membran-ATP-ase stimuliert werden, worauf die Langzeitwirkung der Sulfonylharnstoffe beruhen soll (40). Als weitere extrapancreatische Wirkung bewiesen ist die Senkung des Glucoseoutputs aus der Leber durch Sulfonylharnstoffe über eine

Hemmung der Glucose-6-Phosphatase (5,159), sowie ein erhöhter Einbau von Glucose in Leberglykogen (46,136,177). In diesem Zusammenhang ist auch die Glukagonsekretionshemmung zu diskutieren (155). Die Sulfonylharnstoffwirkung soll unterschiedlich sein nach oraler Gabe und intravenöser Injektion. Bei oraler Gabe tritt ein geringerer Insulinanstieg ein mit einem Maximum nach 2h bei jedoch gleicher Blutzuckersenkung wie nach intravenöser Gabe (7, 80,129,162). Den mangelnden Insulinanstieg nach oraler Gabe erklärt man sich aus der vorwiegenden Metabolisierung des sezernierten Insulins in der Leber (80).

Glibornurid

Glibornurid wurde von BRETSCHNEIDER und EGG entwickelt (23). Es ist ein neues hochwirksames Antidiabetikum der 2. Generation. Es setzt wie alle Sulfonylharnstoffe Insulin frei. So kommt es nach intravenöser Gabe, wie nach Tolbutamid, nach 2 Min zu einem steilen Insulinanstieg in Anwesenheit von Glucose (13,21,69, 81,105,138,163) mit einem Spiegel über 1 - 2h (13,116), der im Pfortaderblut beim Menschen nachgewiesen wurde (9). Die Insulinfreisetzung beruht auf einer mehrphasischen Insulinsekretion zunächst des freien Insulins, dann der insulinhaltigen Speichergranula, schließlich einer stimulierten Insulinneubildung (134,136) durch Stimulierung der Glucosereceptoren der beta-Zelle (33). Es kommt damit zu einer neuen Sensibilisierung der geschädigten Receptoren und einem Lösen der Sekretionsstarre (163); damit zu einer Wiederherstellung eines physiologischen Insulinsekretionsrhythmus (146) mit verbesserter Glucosetoleranz (7,13,33,46). Die Insulinsekretion wird durch Glucose verstärkt (potency) (105,117). Weiterhin wird sie indirekt durch eine Hemmung der Glukagonsekretion in den alpha-Zellen gesteigert (146).

Nach intravenöser Applikation von Glibornurid (0,06-0,24 mg/kg) kommt es durch schnelle Insulinmobilisation zu einem Blutzuckerabfall von 30 % nach 30 Min (13,46,58,116). Dies kommt durch die erhöhte Zellpermeabilität in der Peripherie zustande, sowie einer Hemmung der Gluconeogenese, Glykogenolyse, sowie des Leberglucoseausstroms. Glibornurid verstärkt mit Insulin gemeinsam appliziert den Blutzuckerabfall über 6h hinaus (13). Weiterhin kommt es zu einem leichten Lactat- und ausgeprägten Pyruvatabfall, was schon im Sinne einer Glykolysehemmung als spezifischer Sulfonylharnstoffeffekt besprochen wurde (58). Nachfolgende Lactatanstiege werden auf die Insulinwirkung zurückgeführt (13,58), besonders deutlich nach Glibornurid plus Insulin (13).

Die Tagesdosen von Glibornurid liegen bei 12 - 50 mg (0,17 - 0,71 mg/kg $\approx$ EDmax). Sie werden morgens verabreicht. Die Dosis von 25 mg ($\approx$ 0,36 mg/kg) entspricht dabei 1 g ($\approx$ 14,3 g/kg) Tolbutamid oder 5 mg ($\approx$ 0,07 mg/kg) Glibenclamid (142). Diese Glibornuriddosis ruft eine maximale Insulinsekretion hervor. Die Wirksamkeit (efficacy) ist also vierzigmal stärker als Tolbutamid, fünfmal schwächer als Glibenclamid (162). Da Glibornurid zu 91 % resorbiert wird, ist es Glibenclamid bei oraler Gabe überlegen (113). Gefährliche Hypoglykämien wurden nicht beobachtet (113, 163,197)! Das Präparat zeichnet sich durch gute Verträglichkeit und geringe Toxicität aus (158,197).

Zur Diskussion stehen zusätzliche extrapancreatische Angriffspunkte vor allem an der Leber mit verstärkter Glucoseaufnahme ins Gewebe (5,159), vermehrter Glykogensynthese (46,136,177) und einer fraglichen Glykolysehemmung (39,51,58,59) sowie der insulinpotenzierende Effekt (14,36,43); ferner müssen die unterschiedliche Insulinfreisetzungsdynamik (138) mit äquipotenter Blutzuckersenkung nach oraler und intravenöser Gabe, sowie eine unterschiedliche Freisetzung aus der Proteinbindung genannt werden

(14,36,71,76). So wurden auch Blutzuckersenkungen mit Abfall des Leberglykogen nach Hemmung der Insulinsekretion mit Glucosamin beobachtet (113)! Dabei stellt sich die Frage, wieweit Sulfonylharnstoffe direkt an der Leber angreifen und wieweit sich diese Wirkungen von der gleichartigen Insulinwirkung trennen lassen.

Fragestellung

Insulinbelastungen mit 0,05 E/kg KG führen zu einem maximalen Blutzuckerabfall von ca. 2 mMol/l über 45 - 60 Min (39). Glukagonbelastungen ergeben einen maximalen Blutzuckeranstieg von ca. 2 mMol/l (160) über 45 - 60 Min. Glibornurid stimuliert die Insulinsekretion und senkt somit den Blutzucker. Eine Dosierung von 25 mg ergibt einen maximalen Abfall um ca. 1,7 mMol/l über 45 - 60 Min. Neben der Insulinsekretion sind noch zusätzliche primäre Angriffspunkte oben beschrieben worden, die von einer reinen Insulinbelastung abweichen.

Wir untersuchten die Parameter des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels unter gleichzeitiger Belastung mit Insulin (0,05 E/kg KG) und Glukagon (0,01 mg/kg KG), sowie Glibornurid (25 mg) und Glukagon (0,01 mg/kg KG).

In der vorliegenden Arbeit werden die Parameter Glucose, Lactat und Pyruvat, sowie der Lactat/Pyruvat-Quotient als Ausdruck der Glykolyserate untersucht.

Die mit derselben Versuchsanordnung an denselben Probanden durchgeführten Arbeiten von TRUMPP,R. (187) und OEI, J. (127) galten den Parametern FFS, FG, TG, Insulin und somatotropem Hormon, der HB, dem AcAc, sowie dem HB/AcAc-Quotienten. Darauf wird in der vorliegenden Arbeit Bezug genommen.

B VERSUCHE

Klinisch-chemische Methoden

Glucose

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte im Autoanalyzer über die Kaliumferricyanidreduktion, bei der die Extinktion mittels der durch die Gesamtreduktion eintretenden Entfärbung der Probe photometrisch bestimmt wird (182). Der Wiederholstreubereich liegt dabei um 5 %, der Vergleichsstreubereich um 6,8 % (52). Wegen der Gesamtreduktion auch anderer Zucker liegt der Wert bei dieser Methode um 13,8 $\pm$ 8,7 mg/100 ml höher als die enzymatisch bestimmte Glucose (52). Die Blutproben wurden sofort mit Uranylacetat/NaCl-Lösung gefällt, um die Glykolyse in den Erythrocyten zu stoppen. Die Blutentnahme erfolgte venös mit einer 20 μl Glaskapillare. Die Blutzuckermittelwerte wurden in mMol/l umgerechnet und auf den Kurven angegeben.

Lactat

Der enzymatischen Bestimmung von Lactat und Pyruvat lagen die von Boehringer/Mannheim angegebenen Testvorschriften zugrunde, die in einer von EGGSTEIN modifizierten Mikromethode angewandt werden. Sie ist substratspezifisch und sparsam (111).

Die durch die LDH katalysierte Reaktion verläuft nach der Gleichung: L-Lactat + NAD^+ + Hydrazin —— Pyruvathydrazon + NADH + H^+. Das Reaktionsgleichgewicht zwischen Lactat und Pyruvat liegt auf der Lactatseite. Daher wurde von HOHORST (86,87) vorgeschlagen, Pyruvat durch Bindung an Hydrazin in alkalischem Milieu bei NAD-Überschuß abzufangen und so das Gleichgewicht der Reaktion auf die Pyruvatseite zu verschieben. NADH wird

stöchiometrisch dem umgesetzten Lactat äquivalent gebildet und dient dabei als Meßgröße (optischer Test).

Es werden benötigt Glycin-Hydrazinpuffer 1 ml, Perchlorsäure 0,1 ml, NAD 0,1 ml, LDH 2 mg 0,02 ml. Um den Überstand zu erhalten (Meßprobe), werden 4 ml Blut aus der ungestauten Cubitalvene mit 4 ml 1,0 n eisgekühlter $HClO_4$- versetzt (1:1), gut gemischt und bei 3 000 U/min und 4° C 10 Min zentrifugiert, Es werden 0,1 ml Überstand eingesetzt gegen den Leerwert (aqua dest. zu $HClO_4$ 1:1). Die Ansätze werden gemischt und genau 1 Std. im Wasserbad bei 25° C inkubiert. Sodann wurde die Extinktion (EP-EL) in MT_4-Küvetten bei 10 mm Schichtdicke und 366 nm am Eppendorf-Photometer gegen Luft gemessen und der Gehalt an Lactat in µMol/l berechnet.

Pyruvat

Die Bestimmung des Pyruvatgehaltes im Blut beruht auf demselben Prinzip, wie die Lactatbestimmung. Zugrunde lag die von Boehringer angegebene Testvorschrift, die von BOEHRINGER und HESS entwickelt und von EGGSTEIN modifiziert wurde (50,84). Die Reaktion verläuft nach der Gleichung: Pyruvat + NADH + H^+ —— Lactat + NAD^+, wobei bei hohem pH und NADH-Überschuß quantitativ alles Pyruvat in Lactat übergeführt wird. NADH wird dabei stöchiometrisch umgesetzt und daher als Meßgröße verwandt.

Es werden benötigt Trikaliumphosphatpuffer 2 ml, Perchlorsäure 1 n 4 ml, NADH 0,1 ml, LDH 0,01 ml. Um den Überstand zu erhalten (Meßprobe), werden 4 ml Blut aus der ungestauten Cubitalvene mit 4 ml 1 n eisgekühlter $HClO_4$ versetzt, gut gemischt und bei 5000 U/min und 4° C 5 Min. lang zentrifugiert. Es werden dann 4 ml Überstand mit 2 ml Trikaliumphosphatpuffer versetzt, der vorher filtriert wurde, durchmischt und 10 Min. im Eisbad stehen ge-

lassen. Dann werden 1 ml des nochmals filtrierten perchloratfreien, auf pH 7 neutralisierten Überstandes im Wasserbad auf 25° C temperiert. Zum optischen Test werden in eine MT_4-Küvette im Doppelansatz 1 ml Überstand mit 0,1 ml NADH versetzt und die Reaktion mit 0,01 ml LDH bei 25° C gestartet. Es werden die Extinktionen vor und nach Zugabe von LDH über 6 Min gemessen (D E). Die Extinktion wurde bei einer Wellenlänge von 334 nm gemessen. Danach wurde der Gehalt an Pyruvat in µMol/l berechnet.

Statistik

Die angegebenen Einzelwerte stellen das arithmetische Mittel aus Doppelbestimmungen dar. Die statistische Auswertung erfolgte anhand folgender Gleichungen:

$$\bar{x} = \frac{S\,x}{N}$$

$$s = \frac{S(x-\bar{x})^2}{N-1}$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{N}$$

$$t = \frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}}$$

$$n = N - 1$$

$$v = \frac{s}{\bar{x}}$$

x = Einzelwert

S = Summenzeichen

$\bar{x}$ = Mittelwert

N = Anzahl der Einzelwerte

s = Standardabweichung

$s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

t = Abweichung

n = Freiheitsgrade

v = Variationskoeffizient

p = Wahrscheinlichkeit der Studentverteilung

$2p$ = Wahrscheinlichkeit im zweiseitigen Test

Da zu Beginn der Versuchsreihe die Richtung des vermutlichen Größenunterschiedes zweier Parameter noch unbekannt war, beziehungsweise ein Ausschlag nach nur einer Seite nicht zu erwarten war, mußte einem zweiseitigen Signifikanztest der Vorzug gegeben werden. Signifikanzwahrscheinlichkeiten von 2 $p \leq 0{,}05$ wurden als statistisch gesichert betrachtet.
Die Berechnung wurde an einem Computer IBM 1800 mit Fortran IV Programmen durchgeführt.

Versuchsdruchführung

Liste der Probanden der 1. Versuchsreihe: Glukagon/Insulin

Vers.Nr.	Name	Alter(J.)	Geschlecht	Größe (cm)	Gewicht (kg)
1	Ren.Wol.	25	männl.	180	73
3	Kai.Hil.	24	weibl.	161	55
5	Kai.Mar.	25	männl.	176	62
7	Hoe.Ulr.	21	männl.	192	84
10	Bis.Kat.	24	weibl.	160	54
12	Blu.Man.	24	männl.	175	62
14	Ded.Hei.	25	männl.	175	69
16	Böh.And.	24	männl.	182	70
17	Sch.Hel.	27	männl.	174	72
19	Boe.And.	24	männl.	182	70
21	Vit.Tra.	23	männl.	166	77
23	Hac.Ger.	27	männl.	186	78
25	Tru.Wol.	17	männl.	171	59
27	Tru.Ebe.	21	männl.	192	81
29	Non.Man.	25	männl.	183	75
31	Kön.Mic.	27	männl.	181	70
33	Bur.Dan.	25	männl.	180	67

Vers.Nr.	Name	Alter(J.)	Geschlecht	Größe (cm)	Gewicht (kg)
35	Bor.Eck.	25	männl.	181	70
37	Fre.Enn.	24	männl.	187	70
39	Suc.Mst.	25	männl.	180	71

Liste der Probanden der 2. Versuchsreihe: Glukagon/Glibornurid

Vers.Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Größe (cm)	Gewicht (kg)
2	Ren.Wol.	25	männl.	180	73
4	Kai.Hil.	24	weibl.	161	55
6	Kai.Mar.	25	männl.	176	62
8	Hoe.Ulr.	21	männl.	192	84
9	Beu.Urs.	22	weibl.	174	68
11	Zim.Ulr.	24	männl.	189	85
13	Blu.Man.	24	männl.	175	62
15	Ded.Hei.	25	männl.	175	69
18	Sch.Hel.	27	männl.	174	72
20	Boe.And.	25	männl.	182	73
22	Vit.Tra.	23	männl.	166	77
24	Hac.Ger.	27	männl.	186	78
26	Tru.Wol.	17	männl.	171	59
28	Tru.Ebe.	21	männl.	192	81
30	Non.Man.	25	männl.	183	75
32	Kön.Mic.	27	männl.	181	70
34	Bur.Dan.	25	männl.	180	70
36	Bor.Eck.	25	männl.	180	67
38	Fre.Enn.	24	männl.	187	70
40	Suc.Mst.	25	männl.	180	71

3. Versuchsvorbereitung

Beide Versuchsreihen wurden an je 20 nicht diabetischen jungen Leuten im Alter zwischen 17 und 27 Jahren durchgeführt. Es wurden Grundumsatzbedingungen eingehalten. d.h. vor Versuchsbeginn 12 Stunden Nahrungs- und Bewegungskarenz und mindestens 10 Stunden Schlaf am Ort der Versuchsdurchführung. Der Versuchsbeginn lag zwischen 8.30 h und 9 h vormittags. Während der Versuche wurde strenge Bettruhe, behagliche Raumtemparatur und eine Ausschaltung emotionaler Störfaktoren angestrebt. Beide Versuchsreihen wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen, in 18 von 20 Fällen an ein und derselben Person durchgeführt. An jeweils zwei Personen wurde nur eine Versuchsreihe durchgeführt.

4. Versuchsdurchführung

Zu Beginn wurde eine Plastikkanüle der Firma Braun Melsungen in die Cubitalvene gelegt. 15 Minuten danach erfolgte die Nüchternblutabnahme. Anschließend wurden die Testsubstanzen Glukagon Novo (0,01 mg/kg KG) und Insulin Novo Actrapid (0,05 E/kg KG), beziehungsweise Glukagon Novo (0,01 mg/kg KG) und Glibornurid (25 mg) am anderen Arm intravenös innerhalb von einer Minute injiziert. Die Applikation der Blutzucker erhöhenden Substanz (Glukagon) erfolgte vor der Blutzucker senkenden Substanz (Insulin, beziehungsweise Glibornurid). Jeweils in Abständen von 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten post injektionem wurde aus der ungestauten Cubitalvene Blut entnommen. Applikation der Versuchssubstanzen und Blutenentnahmen erfolgten nicht am selben Arm.

Da im Rahmen der Versuchsreihen neben Glucose, Lactat, Pyruvat auch FG, TG, Insulin und somatotropes Hormon, sowie FFS, HB und AcAc bestimmt wurden, wobei auf die gemeinsam gemachten weiteren Arbeiten von TRUMPP,R. und OEI, J. verwiesen sei (127,187), waren 20 ml Blut pro Abnahmezeitpunkt erforderlich.

Zu Beginn und am Schluß wurden Puls, Blutdruck und Hämatokrit gemessen.

C ERGEBNISSE

In den folgenden Tabellen sind die Verschiebungen der Konzentrationen von Blutzucker, Lactat und Pyruvat sowohl nach Belastung mit Glukagon/Insulin als auch nach Belastung mit Glukagon/Glibornurid zu finden. Weiterhin sind die Redoxpotentialdifferenzwerte des Lactat/Pyruvat-Quotienten aufgetragen zur Beurteilung der Glykolyserate. Als Differenz zum Nüchternmittelwert wurden die Zeitpunkte 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten post injektionem errechnet und auf ihn als Ausgangswert bezogen. Für alle Mittelwerte ist die Einheit in μMol/l angegeben, mit Ausnahme der Glucose, deren Mittelwerte in mMol/l angegeben wurden. Es wurden anschließend die Mittelwerte ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s), die Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) und der Variationskoeffizient (v) berechnet. In einem zweiseitigen Signifikanztest (2p) wurde die Abweichung der Kontrollpunkte nach Belastung zum Nüchternmittelwert überprüft. Die Abweichungen wurden zur Ergänzung graphisch aufgetragen.

Versuchsreihe mit

INSULIN / GLUKAGON

(1) Blutzucker (17) Glucagon + Insulin

Vers. mg/100 ml	vor	5 Min	10 Min	15 Min	20 Min	30 Min	45 Min	60 Min	90 Min	120 Min
1	82	42	32	0	30	4	-16	-24	-20	-2
3	84	12	13	7	9	-11	-42	-40	-18	-4
7	80	8	34	32	24	40	12	-5	-3	1
10	72	10	12	14	32	-8	-22	-24	0	0
12	68	24	26	18	14	-4	-18	-9	0	8
14	81	25	23	51	32	8	-23	-23	-4	-9
16	73	36	39	32	25	0	-22	-26	-10	13
17	88	0	0	0	-3	-8	-32	-23	-12	-3
19	88	-2	10	-10	-1	-10	-12	-18	-12	-16
21	71	-4	37	47	39	14	4	-1	-4	-1
23	68	39	22	1	-11	-35	-44	-37	-15	2
25	70	13	-6	-6	-12	-36	-46	-25	-24	-17
27	62	13	14	19	31	-7	-23	-19	-14	-5
29	94	16	14	7	10	-3	-39	-18	6	8
31	82	18	2	-12	-3	-21	-46	-45	2	11
35	91	7	-3	5	15	-27	-46	-46	-4	3
Mittelw. (mMol/l)	4.3541	0.8923	0.9962	0.7592	0.8020	-0.3851	-1.4409	-1.3298	-0.4888	-0.0407
Standab.	0.5238	0.7789	0.7841	1.0851	0.9276	1.0777	0.9874	0.7270	0.4798	0.4935
Stabmiwe.	0.1309	0.1947	0.2024	0.2801	0.2319	0.2782	0.2468	0.1817	0.1238	0.1274
Variako.	12.0316	87.2919	78.7035	142.9218	115.6515	-279.8047	-68.5278	-54.6704	-98.1492	-1211.4429
T	33.3457	4.5823	4.9209	2.7098	3.4586	-1.3841	-5.8370	-7.3165	-3.9460	-0.3197
P	0.0005	0.0005	0.0005	0.0100	0.0025	0.1000	0.0005	0.0005	0.0025	0.4000
2 P	0.0010	0.0010	0.0010	0.0200	0.0050	0.2000	0.0010	0.0010	0.0050	0.8000
Prozdiff.	100.0000	20.4944	22.8814	17.4375	18.4210	-8.8463	-33.0941	-30.5422	-11.2280	-0.9356
Anzahl	16	16	15	15	16	15	16	16	15	15

(2) Lactat (17) Glucagon + Insulin

Vers. Mikro Mol/l	vor	5 Min	10 Min	15 Min	20 Min	30 Min	45 Min	60 Min	90 Min	120 Min
1	519	123	416	0	0	430	410	205	109	88
3	648	35	233	328	465	636	567	540	390	137
5	1004	88	88	170	259	416	874	375	717	0
7	683	-48	68	273	273	478	341	239	157	-21
10	491	157	410	499	567	738	410	328	0	0
12	628	-14	137	89	260	225	68	157	55	20
14	888	102	512	375	409	512	498	170	0	-171
16	594	-69	-28	54	68	191	341	314	328	123
17	956	-34	34	0	-68	-137	34	683	-101	-410
19	888	-69	34	136	273	990	888	614	1263	1434
21	560	-27	147	260	396	0	0	294	41	519
23	683	0	55	191	260	239	512	819	819	-102
25	717	0	21	69	137	239	69	69	-89	-171
27	888	68	253	239	430	410	205	68	34	-410
29	772	198	423	492	744	649	458	581	273	34
31	1250	-109	150	137	68	96	-41	-89	27	-396
33	704	0	95	232	286	252	273	778	273	27
35	1107	102	54	205	259	328	177	20	-48	0
Mittelw.	776.6668	27.9444	172.3333	220.5294	299.1765	393.6471	357.8824	342.5000	249.8823	46.7333
Standab.	209.7006	85.7887	164.6616	142.7087	195.4950	266.1367	267.5505	270.1655	370.0344	455.0688
Stabmiwe	49.4269	20.2205	38.7592	34.6119	47.4145	64.5476	64.8905	63.6786	89.7465	117.4982
Va riako.	27.0000	306.9974	95.4207	64.7118	65.3443	67.6079	74.7593	78.8804	148.0834	973.7563
T	15.7134	1.3819	4.4462	6.3714	6.3098	6.0985	5.5151	5.3785	2.7843	0.3977
P	0.0005	0.1000	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0100	0.4000
2 P	0.0010	0.2000	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0200	0.8000
Prozdiff.	100.0000	3.5979	22.1888	28.3943	38.5205	50.6841	46.0792	44.0987	32.1737	6.0171
Anzahl	18	18	18	17	17	17	17	18	17	15

(3) Pyruvat (17) Glucagon + Insulin

Vers. Mikro Mol/l	vor	5 Min	10 Min	15 Min	20 Min	30 Min	45 Min	60 Min	90 Min	120 Min
1	163	418	709	0	0	541	510	444	265	31
3	224	-81	347	454	536	746	755	470	572	72
5	362	235	128	408	479	653	740	617	684	0
7	500	-107	20	194	199	362	459	505	438	51
10	576	31	102	10	352	337	92	5	21	-153
12	342	311	693	505	586	566	346	193	122	20
14	460	51	153	189	357	428	520	357	408	76
16	372	16	82	133	92	143	158	113	46	-255
17	473	12	92	233	283	346	336	245	212	-128
19	434	35	168	168	168	275	290	163	112	-184
21	423	-40	327	444	449	342	362	148	214	-102
23	525	-41	25	127	327	224	291	368	36	-143
25	413	72	236	257	302	507	297	246	188	-62
27	444	163	229	127	224	429	342	186	113	-143
33	457	150	213	103	223	433	343	203	113	-156
35	435	12	172	173	165	363	289	233	166	-126
Mittelw.	41.2687	7.7312	23.0999	23.4999	31.6133	41.8437	38.3124	28.0999	23.1874	-8.0133
Standab.	10.4548	14.4201	20.5623	14.8533	14.5313	15.6119	17.9343	16.3788	19.5580	10.4414
Stabmiwe	2.6137	3.6050	5.1405	3.8351	3.7519	3.9029	4.4835	4.0947	4.8895	2.6959
Variako.	25.3336	186.5172	89.0145	63.2057	45.9658	37.3101	46.8106	58.2875	84.3474	-130.3011
T	15.7892	2.1445	4.4936	6.1275	8.4257	10.7209	8.5450	6.8625	4.7422	-2.9723
P	0.0005	0.0250	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0100
2 P	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0200
Prozdiff.	100.0000	18.7339	55.9745	56.9438	76.6035	101.3932	92.8365	68.0902	56.1865	-19.4174
Anzahl	16	16	16	15	15	16	16	16	16	15

REDOXPOTENTIALDIFFERENZEN $\frac{\text{LACTAT}}{\text{PYRUVAT}}$

Millivolt

Belastung mit Glucagon + Insulin

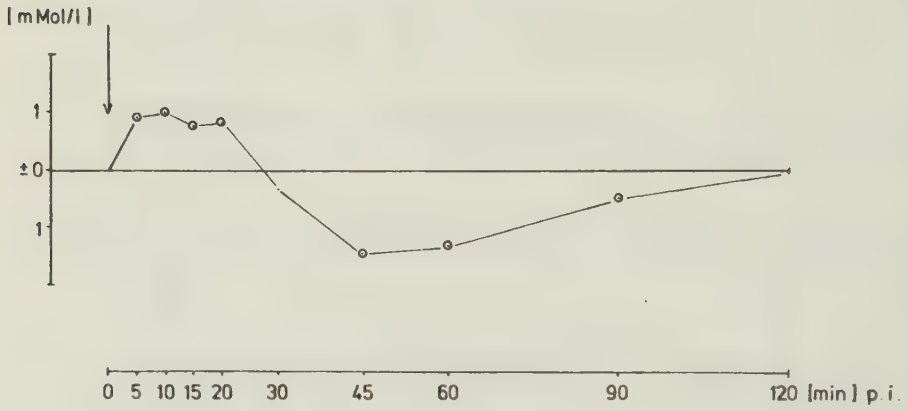
Vers. post injectionem	5 Min	10 Min	15 Min	20 Min	30 Min	45 Min	60 Min	90 Min	120 Min
3	-6.685	8.380	9.305	9.076	10.423	11.283	6.995	10.623	1.158
5	5.549	2.916	7.977	8.179	9.124	6.493	9.033	6.962	---
7	-2.238	-0.742	-0.111	-0.016	0.188	3.283	5.307	5.629	1.711
10	-3.000	-5.920	-9.120	-3.876	-6.091	-6.118	-6.706	---	---
12	8.923	12.133	10.324	8.690	8.935	7.948	2.990	2.948	0.339
14	-0.047	-2.241	-0.107	2.607	2.699	4.148	5.323	8.465	4.890
16	2.207	3.299	2.915	1.501	0.619	-1.329	-2.121	-4.307	-17.931
19	2.112	3.861	2.462	0.788	-3.442	-2.418	-2.756	-8.734	-20.169
27	3.185	2.203	0.176	0.180	3.953	4.845	3.681	2.522	3.075
35	-0.812	3.807	2.198	1.484	4.629	4.814	5.480	4.900	---
Mittelwert	0.919	2.769	2.602	2.861	3.104	3.295	2.722	---	---
Standardabw.	4.482	5.109	5.693	4.344	5.468	5.204	4.972	---	---
Standardabw. des Miwe.	1.417	1.615	1.800	1.373	1.729	1.645	1.572	---	---
T	0.648	1.714	1.445	2.082	1.795	2.002	1.731	---	---
P	0.3000	0.1000	0.1000	0.0500	0.1000	0.0500	0.1000	0.0005	0.0005

Belastung : GLUKAGON (0,01 mg/kg Körpergewicht) i.v.

INSULIN (0,05 E/ kg Körpergewicht) i.v.

Parameter : Blutzucker (mMol/l) N = 15 - 16

Abweichung vom Nüchternmittelwert 4,35 mMol/l



Pfeil: Zeitpunkt der Injektion

⊙ : $2p \leqq 0{,}05$

⁘ : $2p \leqq 0{,}1$

· : $2p > 0{,}1$

Abb.1: Abweichung des Glucosespiegels vom Nüchternmittelwert (4,35 mMol/l) unter gleichzeitiger Verabreichung von Glukagon und Insulin

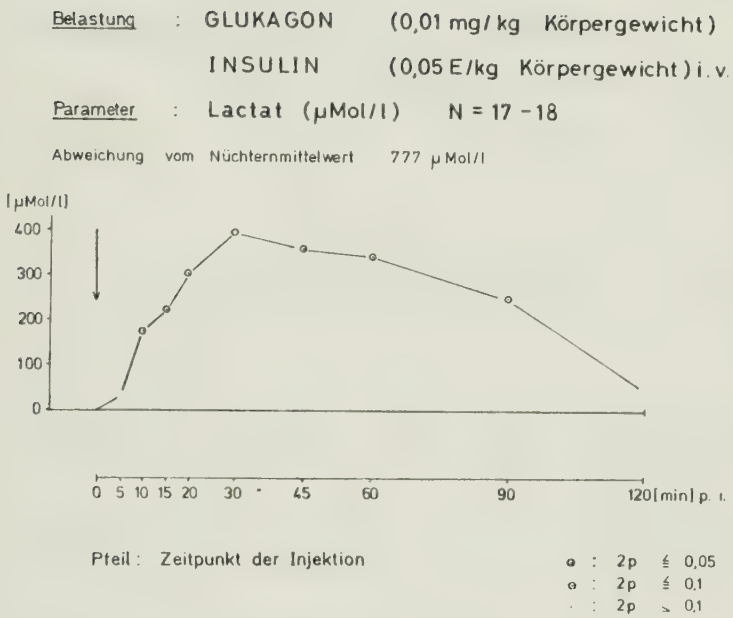


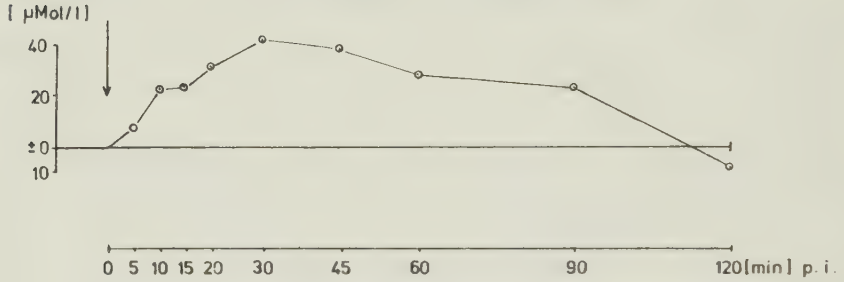
Abb. 2: Abweichung des Lactatspiegels vom Nüchternmittelwert (777 µMol/l) unter gleichzeitiger Verabreichung von Glukagon und Insulin

Belastung : GLUKAGON (0,01 mg/kg Körpergewicht)

INSULIN (0,05 E/kg Körpergewicht) i.v.

Parameter : Pyruvat (µMol/l) N = 15 - 16

Abweichung vom Nüchternmittelwert 41,3 µMol/l



Pfeil : Zeitpunkt der Injektion

● : 2p ≦ 0,05
⊙ : 2p ≦ 0,1
· : 2p > 0,1

Abb. 3: Abweichung des Pyruvatspiegels vom Nüchternmittelwert (41,3 µMol/l) unter gleichzeitiger Verabreichung von Glukagon und Insulin

Versuchsreihe mit

GLUKAGON / GLIBORNURID

(1) Blutzucker (18) Glucagon+Ro6-4563/8

Vers. mg/100 ml	vor	5 Min	10 Min	15 Min	20 Min	30 Min	45 Min	60 Min	90 Min	120 Min
2	78	32	54	0	70	54	22	0	-26	-16
4	74	28	36	56	72	70	36	6	-28	-6
6	94	-2	20	20	48	24	0	-20	-40	-30
8	80	30	59	63	85	51	19	8	-24	-4
9	90	0	32	26	38	-11	-51	-59	-26	-17
11	77	26	50	35	212	26	-19	-32	-27	-21
13	80	16	47	68	81	40	-9	-44	-15	-10
15	94	27	43	33	68	58	-5	-44	-26	-28
18	100	-5	18	32	30	11	0	-50	-51	-36
20	73	27	36	50	81	45	36	9	-20	-12
22	81	38	35	108	73	81	70	34	3	-19
24	73	15	46	69	77	49	-4	-36	-38	-22
26	78	18	16	27	43	-22	-51	-50	-35	-34
28	64	11	28	23	0	3	-9	-32	-7	-13
30	90	-2	23	12	20	41	38	41	53	21
32	80	18	-22	-8	27	53	58	81	53	36
34	69	10	15	16	13	7	-14	-30	-21	-11
36	77	33	54	74	54	1	-35	-53	-19	-12
Mittelw. (mMol/l)	4.4814	1.0457	1.8209	2.3006	3.5686	1.7932	0.2679	-0.8364	-0.9074	-0.7222
Standab.	0.5256	0.7262	1.0855	1.5903	2.4776	1.6023	1.9610	2.1434	1.5532	0.9894
Stabmiwe	0.1239	0.1761	0.2558	0.3857	0.6009	0.3776	0.4756	0.5052	0.3660	0.2332
Variako.	11.7301	69.4506	59.6151	69.1279	69.4284	89.3556	731.8117	-256.2604	-171.1713	-136.9958
T	36.1688	5.9367	7.1167	5.9644	5.9386	4.7480	0.5634	-1.6555	-2.4785	-3.0969
P	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.3000	0.1000	0.0125	0.0050
2 P	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.6000	0.2000	0.0250	0.0100
Prozdiff	100.0000	23.3349	40.6336	51.3368	79.6305	40.0137	5.9795	-18.6639	-20.2479	-16.1157
Anzahl	18	17	18	17	17	18	17	18	18	18

(2) Lactat

(18) Glucagon+Ro6-4563/8

Vers. Mikro Mol/l	vor	5 Min	10 Min	15 Min	20 Min	30 Min	45 Min	60 Min	90 Min	120 Min
2	717	-21	27	0	150	95	218	205	13	95
4	594	20	20	34	259	362	444	512	239	464
6	1010	-27	-225	-184	-177	-20	185	219	117	287
8	1174	-423	-389	-389	0	21	110	89	-164	-355
9	751	0	0	0	1605	1093	1195	970	1175	307
11	614	-48	-68	103	0	116	239	89	185	171
13	765	41	88	54	88	205	341	293	362	464
15	1161	273	102	580	478	-21	-34	102	171	-157
22	663	-69	41	177	157	88	68	123	123	20
24	902	-116	109	191	89	157	259	157	259	20
26	888	48	116	157	157	253	184	233	205	34
28	1025	47	205	205	0	478	252	47	649	184
30	765	547	683	738	751	874	943	997	478	738
32	1059	-294	-171	-69	-103	34	102	54	157	184
34	902	-48	-151	-130	-62	-62	123	-116	259	-116
36	990	103	260	308	274	192	-34	-239	137	-218
Mittelw.	873.7501	2.2000	43.1333	126.7857	261.8572	241.5625	287.1875	233.5375	272.8125	132.6250
Standab.	185.6823	220.4262	246.8535	291.7937	454.3756	325.4195	332.5602	336.3543	301.8391	281.6632
Stabmiwe	46.4205	56.9138	63.7373	77.9851	121.4369	81.3548	83.1400	84.0885	75.4597	70.4158
Variako.	21.2511	10019.3779	572.3035	230.1471	173.5204	134.7144	115.7989	144.0875	110.6397	212.3755
T	18.8224	0.0386	0.6767	1.6257	2.1563	2.9692	3.4542	2.7760	3.6153	1.8834
P	0.0005	0.4000	0.3000	0.1000	0.0500	0.0050	0.0025	0.0100	0.0025	0.0500
2 P	0.0010	0.8000	0.6000	0.2000	0.1000	0.0100	0.0050	0.0200	0.0050	0.1000
Prozdiff.	100.0000	0.2517	4.9365	14.5105	29.9693	27.6466	32.8683	26.7167	31.2231	15.1788
Anzahl	16	15	15	14	14	16	16	16	16	16

(3) Pyruvat (18) Glucagon+Ro6-4563/8

Vers. Mikro Mol/l	vor	5 Min	10 Min	15 Min	20 Min	30 Min	45 Min	60 Min	90 Min	120 Min
2	485	115	178	0	280	188	499	234	15	-133
4	505	-20	15	-112	-10	189	576	566	316	-189
6	260	92	204	378	433	357	632	500	372	190
8	673	-112	95	-61	0	148	321	306	235	-178
9	169	0	0	0	601	808	805	336	458	121
11	254	144	144	414	399	496	205	129	118	16
13	775	-5	-65	-545	-107	31	301	378	107	11
15	999	-581	-101	536	210	-168	-214	-326	-326	-877
18	995	-266	-199	-62	-118	-113	-205	-240	-409	-775
20	530	31	-40	-50	48	156	138	189	-25	-41
22	278	157	354	365	452	344	293	461	416	135
24	653	15	150	454	285	86	183	158	-1	-235
26	510	5	117	127	51	173	10	10	-148	-323
28	520	15	326	230	0	195	245	72	138	-163
34	515	20	92	102	32	148	-15	-15	-75	-110
36	560	31	-30	-50	45	166	138	185	-30	-70
Mittelw.	54.2562	-2.6599	8.2666	12.3285	18.5785	20.0249	24.4499	18.3937	7.2562	-16.3812
Standab.	24.1721	18.5268	15.4353	29.4787	22.6362	22.9075	28.4371	24.8549	25.0239	29.4351
Stabmiwe	6.0430	4.7836	3.9853	7.8785	6.0497	5.7268	7.1092	6.2137	6.2559	7.3587
Variako.	44.5518	-696.4996	186.7183	239.1089	121.8405	114.3947	116.3072	135.1275	344.8601	-179.6881
T	8.9782	-0.5560	2.0742	1.5648	3.0709	3.4966	3.4391	2.9601	1.1598	-2.2260
P	0.0005	0.3000	0.0500	0.1000	0.0050	0.0025	0.0025	0.0050	0.1500	0.0250
2 P	0.0010	0.6000	0.1000	0.2000	0.0100	0.0050	0.0050	0.0100	0.3000	0.0500
Prozdiff.	100.0000	-4.9026	15.2363	22.7228	34.2422	36.9081	45.0639	33.9016	13.3710	-30.1923
Anzahl	16	15	15	14	14	16	16	16	16	16

REDOXPOTENTIALDIFFERENZEN LACTAT / PYRUVAT

Millivolt

Belastung mit Glucagon+R06+4563/8

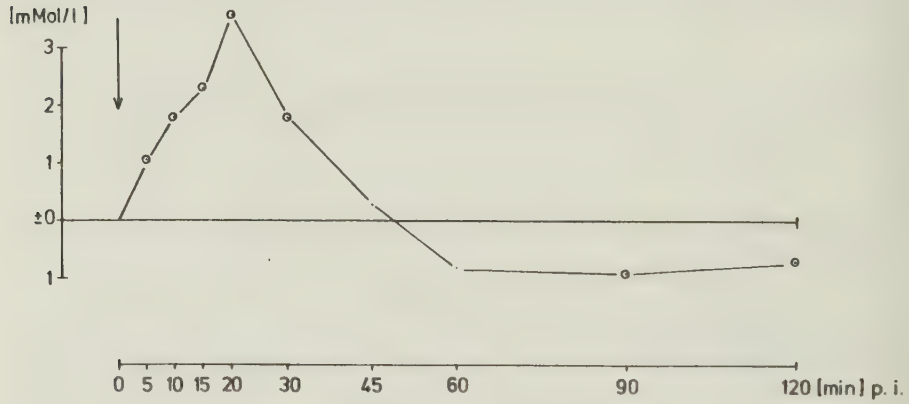
Vers. post injectionem	5 Min	10 Min	15 Min	20 Min	30 Min	45 Min	60 Min	90 Min	120 Min
4	- 0.980	- 0,051	- 4.085	- 5.091	- 2.106	2.705	1.735	1.970	-13.947
6	4.400	11.082	14.649	15.639	11.788	14.193	11.684	10.389	3.979
13	- 0.782	- 2.619	-17.105	- 3.432	- 2.642	- 0.539	0.973	- 3.441	- 6.132
15	-14.432	- 2.543	0.342	- 2.053	- 2.211	- 2.817	- 6.389	- 7.098	-26.098
22	7.434	10.149	8.024	10.038	9.075	8.294	10.766	9.928	4.881
24	2.138	1.235	4.476	3.574	- 0.489	- 0.071	0.749	- 3.385	- 6.240
26	- 0.571	1.116	0.794	- 0.899	0.551	- 2.251	- 2.847	- 7.339	-13.877
34	0.200	4.634	4.484	1.753	4.317	- 2.098	1.441	- 5.463	- 1.368
36	- 0.601	- 3.843	- 4.858	- 2.227	1.098	3.402	7.489	- 2.462	1.535
Mittelwert	- 0.354	2.219	0.744	1.922	2.153	2.313	2.844	- 0.767	- 6.363
Standardabw.	6.006	5.447	8.998	6.852	5.199	5.686	6.033	6.785	10.150
Standardabw. des Mittelw.	2.002	1.815	2.999	2.284	1.733	1.895	2.011	2.261	3.383
T	- 0.177	1.172	0.248	0.841	1.242	1.220	1.414	- 0.339	- 1.880
P	0.4000	0.1500	0.4000	0.2500	0.1500	0.1500	0.1000	0.4000	0.0500

Belastung : GLUKAGON (0,01 mg / kg Körpergewicht)

GLIBORNURID (RO 6-4563/8) , 25 mg i.v.

Parameter : Blutzucker (mMol/l) N = 17-18

Abweichung vom Nüchternmittelwert 4,48 mMol/l



Pfeil: Zeitpunkt der Injektion

⊙ : $2p \leqq 0,05$
⁘ : $2p \leqq 0,1$
· : $2p > 0,1$

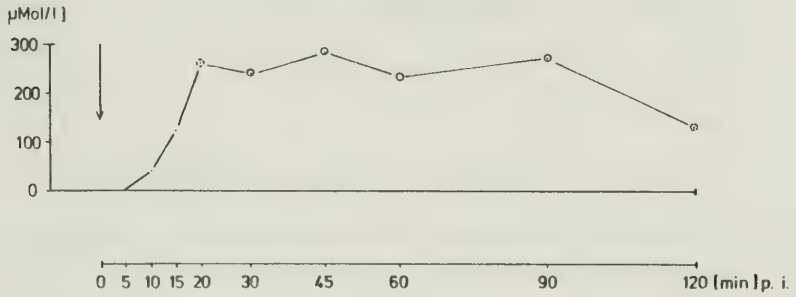
Abb. 4: Abweichung des Glucosespiegels vom Nüchternmittelwert (4,48 mMol/l) unter gleichzeitiger Verabreichung von Glukagon und Glibornurid

Belastung : GLUKAGON (0,01 mg/kg Körpergewicht)

GLIBORNURID (RO 6-4563/8) 25 mg i.v.

Parameter : Lactat (µMol/l) N = 14-16

Abweichung vom Nüchternmittelwert 873 µMol/l



Pfeil : Zeitpunkt der Injektion

o : 2p ≤ 0,05
o : 2p ≤ 0,1
· : 2p > 0,1

Abb. 5: Abweichung des Lactatspiegels vom Nüchternmittelwert (873 µMol/l) unter gleichzeitiger Verabreichung von Glukagon und Glibornurid

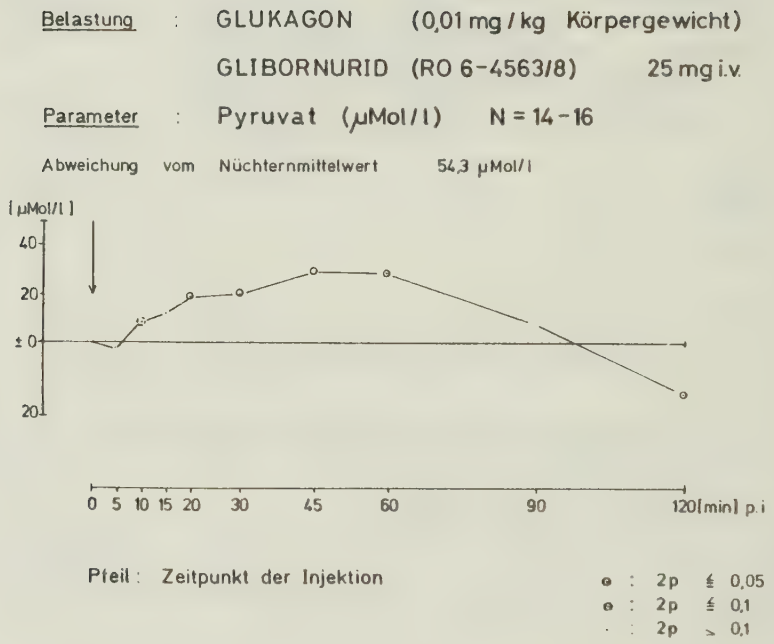


Abb. 6: Abweichung des Pyruvatspiegels vom Nüchternmittelwert (54,3 µMol/l) unter gleichzeitiger Verabreichung von Glukagon und Glibornurid

D DISKUSSION

1. Versuchsreihe: Glukagon/Insulin

Die Wirkung auf den Blutzucker wurde als Kriterium zur Festlegung der Dosen Insulin, Glukagon und Glibornurid genommen. Bei Belastung mit jeweils einem Wirkstoff wurden Auslenkungen im positiven und negativen Sinn in gleichwertigen Größenordnungen festgestellt. Zum Vergleich gaben wir Kombinationen.

Glucose (Abb. 1)

Während die Blutzuckerkurve eine nacheinander ablaufende Wirksamkeit beider Hormone erkennen läßt, lassen die monophasischen Konzentrationsverläufe von Lactat und Pyruvat diese Eigenart nicht erkennen.

Die Blutzuckerkurve zeigt nach 5 Min. einen signifikanten Anstieg vom Nüchternmittelwert (4,3 mMol/l) auf 5,2 mMol/l, der sich bis zu 20 Min. auf einem Plateau hält, um nach 20 Min. abzufallen auf den tiefsten Wert von 3 mMol/l bei 45 Min. und von 60 - 90 Min. sich wieder der Nullinie zu nähern.

Die zuerst erhöhten, dann erniedrigten Blutzuckerwerte lassen darauf schließen, daß zunächst die Glukagonwirkung überwiegt und die Insulinwirkung trotz sofortigen Insulinanstiegs nach 5 Min. (187) erst nach 15 - 20 Min. die Glukagonwirkung überlagert (62,169), die nach ca. 20 Min. abgeklungen ist (160). Dabei kann der akute Blutzuckeranstieg nach 5 Min. für den schnellen "Insulinfreisetzungspeak" mitverantwortlich gemacht werden (65,108,140,180), vergleiche auch TRUMPP,R. (187). Das Dominieren der Insulinwirkung nach 15 - 20 Min. läßt sich auch am Abfall der FFS, des FG und der TG erkennen, die infolge der Lipolysehemmung abfallen (68,186,187).

Somit wird deutlich, daß der Blutzucker zunächst vom Glukagon bestimmt wird, während die Fettparameter und C_3-Säuren primär vom Insulin bestimmt werden. Erst später dominiert auch in der Blutzuckerkurve die Insulinwirkung. Die Insulinwerte erreichen nach 45 Min. wieder die Nullinie, was dem Rückgang der Blutzuckerwerte zur Nullinie nach 45 - 60 Min. ebenfalls entsprechen würde. (187).

Der Glucoseanstieg nach Glukagon wird erklärt durch Glykogenolysesteigerung in der Leber (25,28,57,60,188), bei Hemmung der Glykogenbildung (10), sowie einem verstärkten Glucoseausstoß aus der Leber (44,171). Dadurch kommt es zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels nach 5 - 10 Min. (1,152). Alle Vorgänge kommen durch eine Steigerung von Cyclo-AMP zustande (57,60,95, 169,185,192).

Mit dem Überwiegen der Insulinwirkung nach 15 Min. (169) kommt es zu einem Blutzuckerabfall. Er wird erklärt durch erhöhten Abstrom in die Peripherie (Muskulatur) infolge von Permeabilitätserhöhung für Glucose (4,29,38,91,122,130,143,144,172,196) und Beschleunigung der aktiven Transportsysteme (38,122,130). In der Leber hemmt Insulin zusätzlich die Glykogenolyse (164,186, 188) über eine Hemmung der Adenylocyclase- und Phosphorylaseaktivität (10,18,179); weiter hemmt es den Glucoseoutput aus der Leber (53,118), sowie die Gluconeogenese (53,164,184). Dagegen fördert Insulin die Glykolyse (51,125,126,154,168,174,185, 186), sowie die Glucoseoxidation über den Pentoseweg (61). Glucose wird in der Leber vermehrt in Glykogen eingebaut (4,189) durch Aktivierung der Glykogensynthetase (10,124,141). Dadurch kommt es insgesamt zu einem Blutzuckerabfall (39,51) von ca. 45 %. Diese Vorgänge werden durch niedrige Cyclo-AMP-Spiegel bewirkt (53,185,186), wobei die Wirkung von Insulin über Glukagon überwiegt (169). Das Nachlassen der Insulinwirkung ist gefolgt von einem Abklingen der Blutzuckersenkung.

Lactat (Abb. 2)

Über die Lactatverschiebungen ist man sich unklar. Hinsichtlich der Glykolyse sind die Meinungen verschieden. SCHMÜLLING beobachtete nach Glukagon allein eine Glykolysesteigerung (160). Mehrere Autoren beobachteten jedoch eine Glykolysehemmung in der Leber (192,193) mit Abfall von Lactat und Pyruvat (160,171), sowie Abfall des Lactat/Pyruvat-Quotienten (123), was auch hinsichtlich einer Steigerung der Gluconeogenese wahrscheinlicher ist (60,107,123,151,171,175,184,193,194). Zudem wirkt Glukagon antagonistisch zu Insulin und dürfte primär zentral an der Leber angreifen, weniger peripher am Muskel.

Insulin allein führt über eine Glykolysesteigerung (51,126,154,168, 174,185,186) zu einem ausgeprägten Lactatanstieg (39,51,125, 128) über 20 - 45 Min. mit einem verzögerten Anstieg des Lactat/ Pyruvat-Quotienten (51,125,174), bis Lactat durch erhöhten Abstrom in die Peripherie und Metabolisierung in der Leber wieder abfällt (89,96,125).

In der Kombination Glukagon/Insulin kommt es nun zu einem sofortigen signifikanten Anstieg von Lactat vom Ausgangswert (777 µMol/l) bis zu einem Maximum von 1170 µMol/l bei 30 Min. Der langsame Abfall der Lactatkurve erfolgt dann protrahierter als bei alleiniger Insulingabe (39) und erreicht erst nach 120 Min. wieder den Nullpunkt.

Der sofortige Lactatanstieg läßt sich nur durch ein Überwiegen der Insulinwirkung von Anfang an erklären. Das wird wahrscheinlich durch die Überlegung, daß Glukagon vorwiegend in der Leber glykogenolytisch und weniger peripher wirksam wird, so daß die Insulinwirkung peripher dominiert. Sie wird vielmehr noch durch eine glukagonbedingte Insulinmehrsekretion gefördert (156,160), die den protrahierten Lactatabfall erklären würde.

Der sofortige Lactatanstieg kann dabei nicht als Folge der Hyperglykämie gesehen werden, sondern weist auf eine sofort einsetzende Glykolysesteigerung hin. Die Frage der Lactatherkunft - zentral (Leber) oder peripher (Muskel) - bleibt dabei offen. Möglicherweise kommt es in beiden Bereichen durch überwiegende Insulinwirkung zu einer Glykolysesteigerung.

Pyruvat (Abb. 3)

Der Pyruvatverlauf ähnelt ganz dem von Lactat, was erstaunlich ist, da nach den Wirkungen von Glukagon wie Insulin allein sich der Pyruvatverlauf nivellieren müßte. So beobachtete SCHMÜLLING nach Glukagon allein einen signifikanten Pyruvatabfall (160), welcher durch Abstrom in die Gluconeogenese erklärbar wird (60, 123,151,171,175,184,193). Im Gegensatz dazu führt Insulin zu einem sofortigen Pyruvatanstieg mit einem Maximum bei 30 Min, und einem Rückgang zur Nullinie bei ca. 60 Min. (39) infolge der dann wieder abklingenden Glykolysesteigerung (51,125,126,154,168, 174,185,186).

In der Kombination Glukagon/Insulin kommt es nun zu einem sofortigen signifikanten Pyruvatanstieg nach 5 Min., der bei 30 Min. sein Maximum mit 83,3 µMol/l (vom Nüchternmittelwert 41,3 µMol/l) erreicht, um ebenso wie bei Lactat langsam wieder abzufallen bis bei ca. 110 Min. die Nullinie wieder erreicht wird.

Wie bei Lactat läßt sich der sofortige Pyruvatanstieg nur als Insulinwirkung deuten. Da der Pyruvatabfall durch Glukagon allein im Wesentlichen auf einer Steigerung der Gluconeogenese beruht, welche Wirkung durch Insulin gehemmt und damit aufgehoben wird, wird erklärlich, daß die Insulinwirkung sich in der Kombination durchsetzt. Auch bei Pyruvat kommt es zu einem verzögerten Abfall bei

120 Min., der durch eine glukagonbedingte Mehrsekretion von Insulin erklärt werden kann (156,160). Die Insulinwirkung wird also in der Kombination mit Glukagon verstärkt. Der ebenfalls sofort einsetzende Pyruvatstau, der allerdings auch nach Insulin allein eintritt, weist auf eine Glykolysesteigerung hin.

Eine signifikante Veränderung des Lactat/Pyruvat-Quotienten konnte allerdings nicht nachgewiesen werden.

2. Versuchsreihe: Glukagon/Glibornurid

Glucose (Abb. 4)

Die Blutzuckerkurve ähnelt in ihrem zweiphasischen Verlauf grundsätzlich der der ersten Kombination. Der Blutzucker steigt an zu einem Maximum von 8 mMol/l (Nüchternmittelwert 4,4 mMol/l) bei 20 Min. und fällt dann wiederum ab unter die Nullinie, um bei 60 Min. sein Minimum mit 3,6 mMol/l zu erreichen und sich wieder langsam der Nullinie zu nähern, die bei 120 Min. noch nicht erreicht ist.

Im Gegensatz zur ersten Versuchsreihe sehen wir, daß der Blutzucker auf einen viermal so hohen Wert gerechnet vom Nüchternmittelwert ansteigt (von 4,4 auf 8,0 mMol/l statt von 4,3 auf 5,3 mMol/l). Außerdem zeigt sich infolge des höheren Blutzuckerwertes ein langsamerer Blutzuckerabfall im Vergleich zur ersten Versuchsreihe (78,134,138,142). Die Blutzuckerkurve erreicht erst bei 50 Min. die Nullinie im Vergleich zum Schnitt bei 30 Min. der ersten Reihe.

Als Erklärung muß wieder eine nacheinanderfolgende Wirkung der injizierten Substanzen angenommen werden. Da Glukagon allein eine Blutzuckererhöhung mit Maximum bei 20 Min (160), Glibornurid eine Blutzuckersenkung über 120 Min. hinaus (58) bewirkt,

muß der anfängliche Blutzuckeranstieg auf Glukagon, der nachfolgende Blutzuckerabfall auf Glibornurid zurückgeführt werden.

Erklärt wird der Blutzuckeranstieg nach Glukagon nach 5 - 10 Min. vor allem durch Glykogenolysesteigerung in der Leber (25,28,57, 60,188) durch Aktivierung der Phosphorylase (10,18,25,179), weiter durch Hemmung der Glykogensynthese (10), Erhöhung des Glucoseausstroms der Leber (44,171), sowie Steigerung der Gluconeogenese (60,123,151,171,175).

Der Blutzuckerabfall nach Glibornurid beruht auf der beta-cytotropen Wirkung der Sulfonylharnstoffe (1,6,16,20,33,34,78,134,135, 139,147). Die glibornuridbedingte Insulinsekretion (13,21,69,81, 105,138,163) verläuft mehrphasisch (35,79,131,134,136,146) und hält über 1 - 2h an (13,78,116,142), wie im Pfortaderblut gemessene Insulinspiegel beweisen (9).

Daß für den Blutzuckerabfall die glibornurid- und hyperglykämiebedingte Insulinsekretion verantwortlich zu machen ist, wird durch die Messungen der Insulinspiegel bei beiden Kombinationen bewiesen, vergleiche TRUMPP, R. (187). Dabei fällt auf, daß die glibornuridbedingte Insulinausschüttung nur ein Viertel der injizierten Insulinkonzentration der ersten Reihe ausmacht und in einem protrahierten Abfall erst bei 120 Min. wieder die Nullinie erreicht im Gegensatz zur ersten Reihe bei 60 Min. (187). Es wird dadurch verständlich, daß der Blutzuckerwert in direkter Abhängigkeit von dem vierfach geringeren Insulinspiegel, beziehungsweise der damit erhöhten Glukagonwirkung viermal so hoch ansteigt (27,62,105, 172), bis die Glukagonwirkung abgeklungen ist nach ca. 20 Min. (62,169). Eventuell könnte auch eine glibornuridbedingte Hyperinsulinämie in der Nähe der alpha-Zellen eine maximale Glukagonsekretion stimulieren.

Später kommt es dann zu einem Blutzuckerabfall mit einer verlängerten Senkung über 120 Min. hinaus, um erst verzögert wieder

die Nullinie zu erreichen (9,13,116) gemäß dem verzögerten Abfall der Insulinkurve bei 120 Min. Der protrahierte Blutzuckerabfall über 2h (13,78,142,187) zeigt also eine direkte Abhängigkeit zur glibornuridbedingten Insulinwirkung (78,134,138,142). Die protrahierte Insulinwirkung beruht auf der verzögerten Insulinausschüttung nach Glibornurid im Gegensatz zur direkten Insulinapplikation. Für die verlängerte Insulinwirkung kämen aber auch noch zusätzliche Mechanismen der Sulfonylharnstoffwirkung in Betracht wie Freisetzung von freiem aus gebundenem Insulin durch Sulfonylharnstoffe (14,36,71,76), sowie eine Hemmung der Insulinaufnahme in der Leberzelle (120). Außer der verzögerten Insulinfreisetzung nach Glibornurid käme noch eine glibornuridbedingte Glukagonsekretionshemmung in der zweiten Phase der Ausschüttung in Betracht (3,31,105,106,132,138,146,147,155), sowie eine durch Glukagon bedingte Insulinmehrsekretion nach Glibornurid.

Da nach Glibornurid allein das Blutzuckerminimum später (30 Min.) auftritt als nach Insulin allein (20 Min.), ist die protrahierte Blutzuckersenkung als spezifischer Glibornurideffekt anzusehen (9,13, 116).

Als Mechanismen sind am Blutzuckerabfall durch Sulfonylharnstoffe nachgewiesenermaßen eine Drosselung des Glucoseoutputs aus der Leber (5,159), sowie ein erhöhter Einbau in Leberglykogen (46, 136,177) ursächlich beteiligt. Da Insulin dieselben Effekte bewirkt (4,10,53,95,118,124,141,189), lassen sich diese sogenannten extrapancreatischen Sulfonylharnstoffwirkungen nur schwer von Insulinwirkungen trennen, zumal die Lactat/Pyruvat-Quotientenwerte keine Aussagen darüber zulassen.

Die erhöhte Glucosetoleranz nach Sulfonylharnstoffen beruht also auf einer geringeren zentralen Produktion der Leber, sowie über die Insulinwirkung auf einer erhöhten peripheren Utilisation (7,13, 33,46,142,163).

Lactat (Abb. 5)

Die Kurven von Insulin wie Glibornurid allein zeigen folgendes: nach Glibornurid einen signifikanten Lactatabfall bei 10 Min., der im Sinne einer Glykolysehemmung als spezifische extrapancreatische Glibornuridwirkung angesehen wird mit einem nachfolgenden Lactatanstieg mit einem Maximum bei 60 Min. im Sinne einer Glykolysesteigerung auf Grund des einsetzenden glibornuridbedingten Insulineffektes (58). Nach Insulin kommt es zu einem signifikanten Lactatanstieg nach 20 Min. bis zu einem Maximum bei 45 Min. mit nachfolgendem Abfall (39). Glukagon zeigt keinen wesentlichen Einfluß auf die Lactatbildung (160).

In der Kombination Glukagon/Glibornurid zeigt Lactat nach 30 Min. einen signifikanten Anstieg bis auf 1114 µMol/l bei einem Nüchternmittelwert von 873 µMol/l, auf welcher Höhe sich die Kurve unter leichten Schwankungen hält, um nach 90 Min. wieder langsam abzufallen.

Am ehesten entspricht die Konzentrationsänderung von Lactat der Insulinkurve. Insulin führt über eine Glykolysesteigerung (51,126, 154,168,174,185,186) zu einem ausgeprägten Lactatanstieg (39, 51,125,128) über 20 - 60 Min., bis Lactat durch den erhöhten Abstrom in der Peripherie und Metabolisierung in der Leber wieder abfällt (89,96,125). So sind bisher auch Glykolysesteigerungen nach Sulfonylharnstoffen auf die Insulinwirkung zurückgeführt worden (13,36,37,43,58,72,160)! Die Insulinausschüttung durch Glibornurid (13,21,69,81,105,116,138,163) dürfte den Glukagoneffekt dabei überwiegen, da Glukagon keinen wesentlichen Einfluß auf die Lactatbildung in der Peripherie hat (160). Es fällt gegenüber der Insulinkurve noch ein verzögerter Lactatabfall über 120 Min. hinaus auf, was durch die verzögerte Insulinwirkung nach Glibornurid bedingt ist (9,13,78,116,142). Hier käme auch eine

Freisetzung von freiem aus gebundenem Insulin durch Sulfonylharnstoffe in Betracht (71,76).

Glukagon dürfte die glibornuridbedingte verzögerte Insulinfreisetzung (1,9,13,78,116,142) noch verstärken, da es ja auch zu einer Insulinmehrsekretion führt (154,156,160), was sowohl den prompten Lactatanstieg, wie den protrahierten Lactatabfall erklären könnte!

Pyruvat (Abb. 6)

Auch Pyruvat ändert sich vergleichbar mit der Insulinwirkung. Denn nur nach Insulin allein kommt es zu einem Pyruvatanstieg mit einem Maximum bei 30 Min. (26,39,51,168,174). Nach Glibornurid allein kommt es dagegen zu einem kontinuierlichen Pyruvatabfall im Sinne einer Glykolysehemmung, der als spezifische extrapancreatische Wirkung (13,39,51,58,59,119,173), sowie auch im Sinne eines verminderten Leberglucoseoutputs (5,46,136, 159,177) nicht als Insulinwirkung gedeutet wird. Ebenso kommt es nach Glukagon zu einem Pyruvatabfall (160,192,193) durch Abstrom von Pyruvat in die Gluconeogenese (60,123,151,171,175, 184,193).

In der Kombination Glukagon/Glibornurid zeigt die Pyruvatkurve jedoch erstaunlicherweise einen ebenfalls eindeutig ansteigenden Verlauf. Nach einer nicht signifikanten Abweichung nach oben bei 10 Min. steigt die Kurve kontinuierlich bis zu ihrem Maximum zwischen 45 und 60 Min. an auf 78 µMol/l (bei einem Nüchternmittelwert von 54 µMol/l), um dann langsam wieder abzufallen unter die Nullinie auf 38 µMol/l bei 120 Min.

Es wird deutlich, daß in der Kombination Glukagon/Glibornurid für die Pyruvatkonzentration allein die Insulinwirkung ausschlagge-

bend ist. Sie führt zu einem Pyruvatstau nach ca. 20 Min. durch eine Glykolysesteigerung (26,39,51,125,126,154,168,174, 185,186).

Eine Erklärung für diesen dominierenden Insulineffekt erhält man, wenn man wieder davon ausgeht, daß Glukagon die glibornurid-bedingte Insulinausschüttung verstärkt, wie es ja auch zu einer Insulinmehrsekretion nach Glukagon kommt (154,156,160). Da Insulin die Gluconeogenese hemmt (53,164,184,194), wird die Glukagonwirkung auf Pyruvat blockiert und erscheint nur in der insulinverstärkenden Wirkung. Ebenso dürfte wohl auch der spezifische Eigengewebseffekt des Glibornurid im Sinne einer Glykolysehemmung, beziehungsweise Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung, der bei Einzelgabe von Glibornurid im Pyruvatabfall erscheint (13,39,51,58,59,119,173), überdeckt werden, da Insulin die Glykolysehemmung blockiert (126,154,185,186,194). Ob die glibornuridbedingte Glukagonsekretionshemmung bei gleichzeitig erhöhten Insulinspiegeln, die eine Glukagonsekretion bedingen, effektiv wird, ist fraglich. Folgerichtig wird verständlich, daß Insulin in der Kombination Glukagon/Glibornurid dominant wird und Pyruvat ansteigt.

Neben der glukagonbedingten Insulinwirkung kommt für die verzögerte Insulinausschüttung Glibornurid selbst, sowie eine Freisetzung von freiem aus gebundenem Insulin durch Sulfonylharnstoffe, beziehungsweise Glibornurid in Betracht, was insgesamt den verzögerten Pyruvatanstieg mit einem Maximum bei 60 Min. (nach Insulin allein bei 30 Min.), sowie den protrahierten Pyruvatabfall bei 120 Min. erklären würde auf Grund des verzögerten Insulinabfalls (9,13,33,78,116,120,142), was die Insulinwerte beweisen, die erst bei 120 Min. wieder die Nullinie erreichen, vergleiche TRUMPP, R. (187).

Die Redoxpotentialwerte des Substratpaares Lactat und Pyruvat zeigen keine signifikanten Veränderungen.

Insgesamt zeigt sich in beiden Kombinationen an den in den ersten 20 Min. erhöhten Blutzuckerspiegeln im Vergleich zu den Lactat- und Pyruvatkurven, daß die periphere Wirkung von Glukagon auf die Glykolyse zurücktritt hinter der zentralen glykogenolytischen Wirkung, während die Insulinwirkung sich erst nach 20 Min. durchsetzt und in den Lactat- und Pyruvatspiegeln, sowie im Fettmetabolismus (187) dominant zeigt.

E ZUSAMMENFASSUNG

Von 40 stoffwechselgesunden Versuchspersonen im Alter von 17 bis 27 Jahren wurden jeweils 20 unter konstanten Versuchsbedingungen mit Glukagon (0,01 mg/kg KG) und Insulin (0,05 E/kg KG) beziehungsweise mit Glukagon (0,01 mg/kg KG) und Glibornurid (25 mg) gleichzeitig belastet und die Parameter Glucose, Lactat und Pyruvat im Blut 5,10,15,20,30,45,60,90 und 120 Min. nach Applikation der Wirkstoffkombination bestimmt. Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet.

Die erste Kombination führt zu einem Blutzuckeranstieg mit nachfolgendem Blutzuckerabfall, sowie zu einem ausgeprägten Lactat- und Pyruvatanstieg. Nach intravenöser Gabe der zweiten Kombination zeigt sich ein viermal so hoher Blutzuckeranstieg mit nachfolgender Normalisierung innerhalb von 120 Min. bei vergleichsweise aber geringerem Lactat- und Pyruvatanstieg mit einem protrahierten Abfall über 120 Min. Auf Grund gemessener geringerer und protrahierter abfallender Insulinspiegel der 2. Kombination können diese Wirkungen als Insulinwirkungen gedeutet werden.

Es wird ersichtlich, daß die Glukagonwirkung auf Grund der betonten glykogenolytischen Wirkung sich nur in den Blutzuckerkurven deutlich manifestiert, während in den Lactat- und Pyruvatkurven die Insulinwirkung, beziehungsweise glibornuridbedingte Insulinausschüttung dominiert. Dabei wird gezeigt, daß Glukagon die glibornuridbedingte Insulinausschüttung so verstärkt, daß spezifische extrapancreatische Sulfonylharnstoffwirkungen im Sinne einer Glykolysehemmung mit Lactat- und Pyruvatabfall nicht in Erscheinung treten.

Die Ergebnisse werden hinsichtlich der gegenseitigen Wirkungsdynamik der injizierten Stoffe auf Grund ihrer bekannten Wirkungsmechanismen ausführlich besprochen.

LITERATURVERZEICHNIS

1) ADEZATI, L.: Glukagontest bei Diabetikern.
Acta diabet. lat. 6, 247 (1969)

2) APARICIO, J., PUCHULU, F., GAGLIARDINO, J., RUIZ, M., LLORENS, M., MIGUEL, R.: Circadian variation of the blood glucose, plasma insulin and human growth hormone levels in response to an oral glucose load in normal subjects.
Diabetes 23, 132 (1974)

3) AQUILAR-PARADA, E., EISENTRAUT, A.M., UNGER, K.H.: Effect of HB 419 (glibenclamide) induced hypoglycemia on pancreatic glucagon secretion.
Horm. Metabl. Res. Suppl. 1, 48 (1969)

4) ARNQUIST, H.J.: Effects of insulin on glucose metabolism in vascular and intestinal smooth muscle.
Acta pharmacol. et toxicol. 33, 459 (1973)

5) ASHMORE, J., HASTINGS, A.B.: Inhibition of glucose-6-phosphatase by hypoglycemic sulfonylureas.
Metabolism 5, 774 (1956)

6) BÄNDER, A., PFAFF, W., SCHESMER, G.: Lichtoptisch-morphologische Untersuchungen an der beta-Zelle der Langerhans'schen Inseln nach Verabreichung von HB 419.
Arzneimittelforschung 8a, 1448 (1969)

7) BERCHTOLD, P.: Glucose tolerance, plasma insulin and lipids in diabetic subjects before and after treatment with a new sulfonylurea Glibornurid
Europ. J. clin. Pharmacol. 4, 22 (1971)

8) BERGER, W., HOMMES, F.: Regulation of pyruvate oxidation in mitochondria isolated from fetal and adult rat liver.
Biochem. Biophys. Acta 314, 1 (1973)

9) BERGER, W., GÖSCHKE, H., HEDING, L.G., KÜNZLI, H.: Insulin secretion after oral tolbutamide or Ro 6-4563 in man. Studies in portal venous blood by transumbilical vein catheterization in
Dubach, U., Bückert, A.

Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, H. Huber, Bern (1971)

10) BERGSTRÖM, J., NUTALL, G.: Effect of glucagon, insulin and acetylcholin on heart glycogen-synthetase- and phosphorylase activity. Biochim. Biophys. Acta 286, 146 (1972)

11) BERMAN, G., HALPERIN, L.M.: Effect of insulin on pyruvat metabolism in epididymal adipose tissue of the rat. Biochem. J. 134, 885 (1973)

12) BERMAN, G., HALPERIN, L.M.: Activiation of pyruvat-dehydrogenase in adipose tissue (role of insulin and pyruvat). Can. Biochem. 51, 1544 (1973)

13) BEYER, J., CORDES, U., KRALL, H., SELL, G., SCHÖFFLING, K.: Extrapancreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen (I-V). Arzneim. Forsch. 22, 2167-2185 (1972)

14) BEYER, J., HAUPT, E., CORDES, U., SELL, G., SCHÖFFLING, K.: Pharmakologische Gesichtspunkte bei vergleichenden Untersuchungen mit verschiedenen blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffen. Arzneim. Forsch. 23, 1668 (1973)

15) BEYER, J., CORDES, U., SELL, G., KRALL, H., SCHÖFFLING, K.: Über die insulinpotenzierende Wirkung verschiedener Sulfonylharnstoffderivate, 6. Kongress dtsch. Diabetes-Ges., Düsseldorf 14. - 15.5.1971

16) BEYER, J., CORDES, U., KRALL, H., ROSAK, L., SCHÖFFLING, K.: Extrapancreatische Wirkungen einiger oraler Sulfolylharnstoffe. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 77, 539 (1971)

17) BIRNBAUMER, L., POKE, S.L.: Relation of glucagon specific binding sites to glucagon dependant stimulation of adenylcyclase activity in plasmamembranes of rat liver. J. biol. Chem. 248, 2056 (1973)

18) BISHOP, J.S., LARNER, R.: Rapid activation-inactivation of liver uridindiphosphate glucose-glykogentransferase and phosphorylase by insulin and glucagon in vivo.
J. biol. Chem. 242, 1354 (1967)

19) BONOMI, U.: Hyperglycemic effect of pyruvic acid phenylhydrazone.
Diabetologia 3, 20 (1967)

20) BOSBOOM, R.S., ZWEENS, J., BOUMAN, R.: Effects of feeding and fasting on the insulin secretory response to glucose and sulfonylurea.
Diabetologia 9, 243 (1973)

21) BOTTERMANN, P., SOUVATZOGLOU, A., SCHWARZ, K., RETTIG, M.: Vergleichende Untersuchungen zur beta-cytotropen Wirkung von Glibornurid, einem neuen Sulfonylharnstoffderivat, und Tolbutamid.
Klin. Wschr. 49, 769 (1971)

22) BRAND, K., ARESE, P., RIVERA, M.: Bedeutung und Regulation des Pentose-Phosphat-Weges im menschlichen Erythrocyten.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 351, 501 (1970)

23) BRETSCHNEIDER, H., EGG, H.: Arylsulfonylamidoacyl-Derivate von Oxy- und Oxocycloalkanen als potentielle Antidiabetika.
Mh. Chem. 100, 2122 (1969)

24) BRODAN, V., KUHN, E.: The relationship between lactate and pyruvate under exercise. Changes in the redoxpotential in the lactate-pyruvate system.
Z. ges. exp. Med. 146, 34 (1968)

25) BROWN, H.D., CHATTOPADHYAY, S.K.: Glucagon stimulation od adenylcyclase activity of cardiac muscle.
Naturwissenschaften 55, 181 (1968)

26) BRUCE, G., HALPERIN, M.: Effect of insulin on pyruvate metabolism in epididymal adipose tissue of the rat.
Biochem. J. 134, 885 (1973)

27) BUCHANAN, K.D. MAWHINNEY, K.: Insulin control of glucagon release from insulin deficient islets. Diabetes 22, 801 (1973)

28) CAMPBELL, K., SIDDLE, K.: The effect of glucagon on cyclic AMP concentrations in an organ culture of adult rat. Biochem. J. 130, 15P (1972)

29) CASPARY, W.F.: Effect of insulin and experimental diabetes mellitus on the digestiv-adsorptive function of small intestine. Digestion 9, 248 (1973)

30) CERASI, E.I., CHOWERS, R., LUFT, R. and WIDSTRÖM, A.: Significance of blood glucose level for plasma insulin response to intravenously adminstered tolbutamide in healthy subjects. Diabetologia 5, 343 (1969)

31) CHERNEY, Th., SCHOFIELD, J.-G.: Studies on the secretion of pancreatic glucagon. Diabetes 18, 627 (1969)

32) CLARK, M., BEATTY, B., ALLEN, D.: Evidence for delayed developement of the glucagon receptor of adenylate cyclase in the fetal and neonatal rat heart. J. clin. Invest. 52, 1018 (1973)

33) CORDES, U., BEYER, J., SELL, G., HAUPT, E., SCHÖFFLING, K.: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe. Arzneim. Forsch. 22, 2164 (1972)

34) CREUTZFELDT, W.: Current views on the mode of action of hypoglycemic sulfonamides. Acta diabet. lat. 6 Suppl. 1 201 (1969)

35) CREUTZFELDT, W., FINTER, H.: Blutzucker- und histologische Veränderungen nach D 860 bei normalen Kaninchen. Dtsch. med. Wschr. 81, 892 (1956)

36) CREUTZFELDT, W., SÖLING, H.D.: Orale Diabetestherapie und ihre experimentellen Grundlagen. Ergebn. inn. Med. und Kinderheilk. 15, 1 (1960)

37) CREUTZFELDT, W., SKUTELLA, E., MOSHAGEN, D., KNEER, P., SÖLING, H.D.: Wirkung von Carbutamid auf den Stoffwechsel der isolierten perfundierten Leber von normalen und alloxandiabetischen ketonischen Ratten.
Diabetologia 3, 9 (1967)

38) CROFFORD, O.B., RENOLD, A.E.: Glucose uptake by incubated rat epididymal adipose tissue.
J. biol. Chem. 240, 14 (1965)

39) DANNEBAUER, J.: Veränderungen einiger Kohlenhydrat- und Fettmetaboliten im Blut unter Insulin und Sulfonylharnstoff.
Inaugural-Dissertation Fachgereich Klin. Med. Tübingen (1968)

40) DEBEER, L., MANNAERTS, G., de SCHEPPER, J.: Metabolic effects of hypoglycemic sulfonylureas.
Biochim. Pharm. 23, 251 (1974)

41) DECKER, K.: Der Ketonkörperstoffwechsel.
Dtsch. med. Wschr. 87, 2254 (1962)

42) DIETERLE, P., DIETERLE, C., BÖTTERMANN, P., SCHWARZ, K., HENNER, J.: In vitro Versuche zur antilipolytischen Wirkung der Milchsäure.
Diabetologia 5, 238 (1969)

43) DITSCHUNEIT, H.E., PFEIFFER, E.F., ROSSENBECK, H.G.: Über die Bestimmung von Insulin im Blut am epididymalen Fettanhang der Ratte mit markierter Glucose. III. Wirkung von Sulfonylharnstoffen und Biguaniden auf den Kohlenhydratstoffwechsel des isolierten Rattenfettgewebes und -zwerchfells.
Klin. Wschr. 39, 71 (1961)

44) DOHRMANN, R.E., KÖHLER, M., UHLES, H.J.: Das Verhalten von Glykogen und beta-Glucuronidaseaktivitäten in Leber, Niere und Milz unter der akuten Glukagonwirkung.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 657 (1964)

45) DOLE, V.P. : A relation between non esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. clin. Invest. 35, 150 (1956)

46) DUBACH, U.C. BÜCKERT, M., FORGO, I.: Klinisch-pharmakologische Untersuchungen mit dem neuen oralen Antidiabetikum Glibornurid (II. Internat. Donausymposion über Diabetes mellitus 24. - 26.6.1971 Budapest) in Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, H. Huber, Bern (1971)

47) EGGSTEIN, M.: Zur Regulation des Serumneutralfettes und seiner Spaltprodukte und von Glucose, Lactat und Pyruvat im Blut.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 71, 476 (1965)

48) EGGSTEIN, M.: Diabetes und Fett.
Med. Welt 14, 843 (1967)

49) EGGSTEIN, M.: Kohlehydratstoffwechsel in Pathophysiologie, Band I, Thieme (1972)

50) EGGSTEIN, M.: Versuche zur enzymatischen Bestimmung von Milchsäure, Brenztraubensäure und Acetessigsäure im Blut, unveröffentlicht.

51) EGGSTEIN, M., KNODEL, W.: Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselprodukte im Blut nach Insulin und Rastinon.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 72, 754 (1966)

52) EGGSTEIN, M., ALLNER, R., KUHLMANN, E., KNODEL, W.: Vergleich von Autoanalyzer-Daten mit nach konventioneller Technik bestimmten klinisch-chemischen Werten.
Klin. Wschr. 44, 424 (1966)

53) EXTON, H., HARPER, S., TUCKER, L., HO, R.: Effects of insulin on gluconeogenesis and cyclic-AMP-levels in perfused livers from diabetic rats.
Biochim. Biophys. Acta 329, 23 (1973)

54) FALCONE, A.B., MAO, R.L., SHRAGE, E.: A study of the action of hypoglycemia-producing biguanide and sulfonylurea compounds on oxidative phosphorylation.
J. biol. Chem. 237, 904 (1962)

55) FISER, R.H., ERENBERG, A., FISHER, A., WILLIAM, O.H.: Blood gas and pH changes during glucose infusion in the fetal sheep.
Am. J. Obstet. Gynecol. 115, 942 (1973)

56) FRANKE, H., FUCHS, J.: Ein neues antidiabetisches Prinzip. Ergebnisse klinischer Untersuchungen.
Dtsch. med. Wschr. 80 II, 1449 (1955)

57) FRÖHLICH, A., MARQUARDT, R.: Cyclic AMP-levels in various tissues of the domestic fowl as affected by glucagon, epinephrine and insulin.
Biochim. Biophys. Acta 286, 396 (1972)

58) GÄRTNER, R.: Wirkung des oralen Antidiabetikums Ro 6-4563/8 auf im Blut faßbare Kenngrößen des Kohlenhydratstoffwechsels. Inaugural-Dissertation Fachbereich Klinische Medizin Tübingen (1974)

59) GALANSINO, G., d'AMICO, G., KANAMEISHI, D., FOA, P.P.: Mode of action of insulin, carbutamide and tolbutamide.
Proc. soc. exp. Biol. (N.Y.) 99, 447 (1958)

60) GARRISON, J., HAYNES, R.: Hormonal control of glycogenolysis and gluconeogenesis in isolated rat liver cells.
J. biol. Chem. 248, 5333 (1973)

61) GEISLER, R., HANSEN, R.: Effects of insulin on the adaptation of glucose-6-phosphatdehydrogenase and 6-phosphogluconatdehydrogenase in rat adipose tissue.
Biochem. Biophys. Acta 279, 139 (1972)

62) GESER, A., FELBER, P.: Glukagon
Therapeutische Umschau 29, 560 (1972)

63) GESER, A., FELBER, P., BRAND, E., SCHULTIS, K.: Untersuchungen zur glukagonindizierten Sekretion von somatotropem Hormon und Insulin und deren Einfluß auf Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels nach Operationsstreß.
Klin. Wschr. 49, 1175 (1971)

64) GEYER, M.: Inhibition of lactate dehydrogenase by NAD.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 349, 293 (1968)

65) GIRARD, R., KEVRAN, A., SOUFFLET, E., ASSAN, R.: Factors affecting the secretion of insulin and glucagon by the rat fetus.
Diabetes 23,310 (1974)

66) GOORE, H.G., DENTON, R.M., MARTIN, B.R., RANDLE, P.J.: Regulation of adiopse tissue pyruvate dehydrogenase by insulin and other hormones.
Biochem. J. 125, 115 (1971)

67) GOTTESBÜREN, H., MENGE, H., BLOCH, R., LORENZ-MEYER, H., RIECKEN, E.O.: Untersuchungen zum Einfluß von Insulin auf die Glucoseresorption beim Menschen.
Res. exp. Med. 161, 262 (1973)

68) GRIESS, F.A., BERGER, M., OBERDISSE, K.: Untersuchungen zum antilipolytischen Effekt des Insulins am menschlichen Fettgewebe in vitro.
Diabetologia 4, 262 (1968)

69) GRODSKY, G.M.: Insulin secretion from the in vitro perfused pancreas of the rat: effect of glibornuride and other sulfonylureas in Dubach,U.C., Bückert,A. Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, H.Huber, Bern (1971)

70) GUDBJARNASON, S., BING, R.J.: The redoxpotential of the lactate-pyruvate system in blood as an indicator of the functional state of cellular oxidation.
Biochim. Biophys. Acta 60, 158 (1962)

71) GUNDERSEN, K.: Effect of tolbutamide on "free" and "complexed" insulin.
Diabetes 15, 663 (1966)

72) HAECKEL, R., HAECKEL, H.: Inhibition of gluconeogenesis from lactate by DBJ in the perfused guinea pig liver.
Diabetologia 8, 117 (1972)

73) HALES, C.N.: The glucose fatty acid cycle and the aetiology of diabetes.
Proc. nutr. soc. 26, 61 (1966)

74) HALES, C.N., RANDLE, P.J.: Effects of low-carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentrations of glucose, nonesterified fatty acid and insulin during oral glucose-tolerance test. Lancet I 284, 790 (1963)

75) HAPP,J., BEYER,J., REST,E., FRÖHLICH, A., ALTHOFF, P., SCHWEDES,U., SCHÖFFLING, K.: Blutzucker, Seruminsulin, unveresterte Fettsäuren und Wachstumshormon im Tagesprofil bei Erwachsenendiabetikern unter Monotherapie mit verschiedenen Sulfonylharnstoffen.
8. Kongreß der Dtsch. Diab. Ges. München (1973)

76) HASSELBLATT, A.: Liberation of insulin bound to serum protein by tolbutamide.
Metabolism 12, 302 (1963)

77) HAUPT,E., KÖBERICH, W., BEYER, J., SCHÖFFLING, K.: Pharmacodynamic aspects of tolbutamide, glibenclamide and glibornuride.
Diabetologia 7, 449-454 und 455-460 (1971)

78) HAUPT, E., KÖBERICH, W., ROSAK, C., BEYER, J., SCHÖFFLING, K.: Zur Insulinfreisetzung durch blutzuckersenkende Sulfonamide und Glucose bei Erwachsenendiabetikern.
Arzneim. Forsch. 22, 2198 (1972)

79) HAUPT, E., KÖBERICH, W., CORDES, U., BEYER, J., SCHÖFFLING, K.: Untersuchungen zu Dosis-Wirkungs-Relationen verschiedener Sulfonylharnstoffderivate der alten und neuen Generation.
Arzneim. Forsch. 22, 2203 (1973)

80) HAUPT,E., KÖBERICH, W., ROSAK, C., CORDES, K., BEYER, J., SCHÖFFLING, K.: Zur Frage der Insulinsekretion nach oraler und intravenöser Applikation verschiedener Sulfonylharnstoffderivate der 1. und 2. Generation in äquipotenter Dosierung.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 78, 1272 (1972)

81) HAUPT, E., BEYER, J., KÖBERICH, W., BARTELT, K.M., CORDES, K., ROSAK, C., SCHÖFFLING, K.: Therapeutic results with sulfonyl-

urea derivates in diabetic subjects following repeated administration in Dubach, U.C., Bückert, A., Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, H. Huber Bern (1971)

82) HAWKINS, R.A., HOUGHTON, R.S., WILLIAMSON, J.H.: Hepatic redox state and gluconeogenesis from lactate in vivo in the rat. Biochem. J. 132, 19 (1973)

83) HERMANN,P., AMMON,T., PATEL,N., STEINKE,J.: The role of the pentosephosphatshunt in glucose induced insulin release. Biochem. Biophys. Acta 297, 352 (1973)

84) HESS,B.: Bemerkungen zur Bestimmung der Brenztraubensäure im menschlichen Serum. Klin. Wschr. 33, 540 (1955)

85) HETENYI, G., NORWICH,K.H., ZELIN, S.: Analysis of the glucoregulatory system in dogs. Am. J. Physiol. 224, 635 (1973)

86) HOHORST, H.J.: Enzymatische Bestimmung der L(+)-Milchsäure. Bioch. Z. 328, 509 (1957)

87) HOHORST, H.J. : Methoden der enzymatischen Analyse in Bergmeyer, H.N., Verlag Chemie (1962)

88) HUBBARD, J.L.: Lactic Acidosis. Lancet 7, 27 (1973)

89) HUBBARD, J.L.: The effect of exercise on lactate metabolism. J. Physiol. 231, 1 (1973)

90) IDAHL, L.: Dynamics of beta-cell responses to glucose. Diabetologia 9, 403 (1973)

91) JACKSON, R., PERRY, G., ROGERS, J., ADVANI, M., PILLINGTON, E.: Relationship between basal glucose concentration, glucose tolerance and forearm glucose uptake in maturity onset diabetes. Diabetes 22, 751 (1973)

92) KAHN, R.C., FREYCHET, P., ROTH, J.: Quantitative aspects of the insulin receptor interaction in

liver plasma membranes.
J. biol. Chem. 249, 2249 (1974)

93) KAHN,R.C., NEVILLE, L., ROTH, J.: Insulin receptor interaction in the obese-hyperglycemic mouse.
J. biol. Chem. 248, 244 (1973)

94) KAESS, H., SCHLIERF, G.: Veränderungen des Blutzucker und der Plasmainsulinkonzetrationen nach Stimulierung der endogenen Sekretinfreisetzung.
Diabetologia 5, 228 (1969)

95) KHOO, J.C., STEINBERG, D., THOMPSON, B., MAYER, S.E.: Hormonal regulation of adipocyte enzymes.
J. of biol. Chem. 248, 3823 (1973)

96) KINDERMANN, W., HARALAMBIE, G., KOCK, J.: Säure-Basen-Haushalt und Lactatspiegel im arteriellen Blut bei Ruderern nach olympischen Wettkämpfen.
Med. Welt 24, 1176 (1973)

97) KLINGENBERG, M., von HÄFEN, H.: Wege des Wasserstoffs in den Mitochondrien.
Biochem. Z. 337, 120 (1963)

98) KREBS, E.G., de LANGE, R.J.: Activation of sceletal muscle phosphorylase.
Pharmacol. Rev. 18, 163 (1966)

99) KREBS, H.A.: Biochemical aspects of ketosis.
Proc. roy. soc. med. 53, 71 (1960)

100) KREBS, H.A.: The redox state of NAD in cytoplasma and mitochondria rat liver.
Adv. enz. regul. 5, 35 (1967)

101) KREBS, H.A.: Gluconeogenesis and redox state.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 351, 288 (1970)

102) KREBS, H.A., SPEAKE, R.N., HEMS, R.: Acceleration of renal gluconeogenesis by ketone bodies and fatty acids.
Biochem. J. 94, 712 (1965)

103) LANG, P., SABOROWSKI, F., ALBERS, L.: Änderungen des intracellulären pH und der Lactat-Pyruvat- und Phosphatkonzentrationen im Herzmuskel der Ratte unter Hypoxiebedingungen.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 39, 189 (1973)

104) LAY,V., YAMAGOUCHI, N., GARCIA, M.J., RAMEY, R., PENHOS, C.: Effect of hypophysectomie and adrenalectomy on glucagon and insulin concentration.
Endocrinology 94, 671 (1974)

105) LAUBE, H., FUSSGÄNGER, R., SCHRÖDER, K., PFEIFFER, F.E.: Der Einfluß eines neuen Sulfonylharnstoffs auf die Insulin- und Glukagonsekretion des isolierten perfundierten Pancreas.
Arzneim. Forsch. 22, 2186 (1972)

106) LAUBE, H., FUSSGÄNGER, R., GOBERNA, R., SCHROEDER, K., STRAUB, K., SUSSMANN, K., PFEIFFER, E.F.: Effects of tolbutamide on insulin and glucagon secretion on the isolated perfused rat pancreas.
Horm. Metab. Res. 3, 238 (1971)

107) LEAL-PINTO, E., PARK, H.C., KING, F., MacLEOD, M., PITTS, R.F.: Metabolism of lactate by the intact functioning kidney of the dog.
Am. J. Physiol. 224, 1463-1467 (1973)

108) LEE, J., GRODSKY, G.M., BENNETT, L.L., SMITH-KYLE, D.F., CRAW, L.: Ultrastructure of beta-cells during the dynamic response to glucose and tolbutamide.
Diabetologia 6, 542 (1970)

109) LESTER,R., GILBOE, D.: Glykolysis and the permeation of glucose and lactate in the isolated perfused dog brain during anoxia and postanoxic recovery.
J. biol. Chem. 218, 2489 (1973)

110) LEVINE, R.: Cell membrane as a primary site of insulin action
Fed. Proc. 24, 1071 (1965)

111) LINDEN, U.: Über die Bestimmung von Milchsäure, Brenztraubensäure und Acetessigsäure im Blut. Inaugural-Dissertation Fachbereich Klin. Med. Tübingen (1966)

112) LÖFFLER, G., GEERLING, H., WEINGES, K.F.: Der Glucosestoffwechsel des isolierten Fettgewebes bei Lipogenese und Lipolyse. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 71, 470 (1965)

113) LORCH, E., GEY, F., SOMMER, P.: Glibornurid, ein neues hochwirksames Antidiabetikum. Arzneim. Forsch. 22, 2154 (1972)

114) LOUBATIERE, A.: Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiante du para-amino-benzène-sulfamido-propyl-thiodiazol. C.R.Soc. Biol. 138, 766 (1944)

115) LOUBATIERE, A.: Relations entre le structure moléculaire et l'activité hypoglycémiante des amino-benzène-sulfamido-alkyl-thiodiazols. C. R. Soc. Biol. 138, 830 (1944)

116) LUNELL, O., PERRSON, B., THORELL, J.: The acut effects of a new sulfonylurea on blood glucose, insulin, FFA, glycerol, beta-hydroxyacid in maturity onset diabetes in Dubach, U., Bückert, A.: Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, H. Huber Bern (1971)

117) MALAISSE, M.J.: Combined effects of glucose and sulfonylurea on insulin secretion by the rat pancreas in vitro in Dubach,U.C, Bückert, A.: Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, H.Huber Bern (1971)

118) MALAISSE, W., ARNOULD, Y., RASIO, E., CONARD, V., FRANCKSON, J.R.M.: Action of a supramaximal insulin load on the glucose hepatic balance of anaesthetized dogs under striet normoglycemic conditions. Diabetologia 1, 54 (1965)

119) MANNAERTS, G., DEBEER, L., LEUTERICK-GOETHALS, M., SCHEPPER, J.: Metabolic effects of hypoglycemic sulfonylureas. J. Biol. Pharm. 23, 239 (1974)

120) MARSHALL, A., GINGERICH, R.L., WRIGHT, P.H.: Hepatic effect of sulfonylurea. Metabolism 19, 1046 (1970)

121) MERLEVERDE, W., RILEY, G.A.: The activation and inactivation of phosphorylase phosphatase from bovine adrenal cortex. J. biol. Chem. 241, 3517 (1966)

122) MEYER, U.A., STURZENEGGER, V., FROESCH,E.F.: Transport and metabolism of glucose, insulin sensitivity and lipolysis of epididymal adipose tissue of alloxan diabetic rats after prolonged incubation. Diabetologia 4, 87 (1968)

123) MICHIO, U., CLAUS, Th., EXTON, H., PARK, Ch.: Studies on the metabolism of action of glucagon on gluconeogenesis. J. biol. Chem. 248, 5344 (1973)

124) MILLER, B., LARNER, J.: Mechanism of control of hepatic glycogenesis by insulin. J. biol. Chem. 248, 3483 (1972)

125) MOWBRAY, J., OTTAWAY, J.: The effect of insulin and growth hormone on the flux of tracer labelled lactate in the perfused rat heart. Eur. J. Biochem. 36, 369 (1973)

126) NAKAMURA, T., KUMEGAWA, M.: Induction of key glycolytic enzymes in mouse fetal liver cultured in circumfusion system by insulin. Bioch. Biophys. Res. Comm. 51, 474 (1973)

127) OEI, J.: Metabolitverschiebungen von FFS, AcAc, HB unter der Belastung von Glukagon und Insulin sowie Glukagon und Glibornurid; unveröffentlicht.

128) OSBORN, M.J., CHAIKOFF, J.L., FELTS, J.M.: Insulin and the fate of lactate and pyruvate in the diabetic liver. J. biol. Chem. 193, 549 (1951)

129) OTTO, H., HALLE, V., THUM, G.: Changes of serum insulin in healthy subjects after intravenous and peroral application of glibenclamide. Horm. Metab. Res. Suppl. 1, 81 (1969)

130) PARK, C.R., JOHNSON, L.H., WRIGHT, J.H., BATSELL, H.: Effect of insulin on transport of several hexoses and pentoses into cells of muscle and brain.
Am. J. Physiol. 191, 13 (1957)

131) PAULSEN, E.: Experiences in sulfonylurea therapy.
Metabolism 22, 381 (1973)

132) PEK, S., FAJANS, S.S., FLOYD, J.L., KNOPF, R.F., CONN, J.W.: Failure of sulfonylureas to suppreas plasma glucagon in man.
Diabetes 21, 216 (1972)

133) PERRIER, H., JACQUOT, R.: Ultrastructural and biometric action of insulin on foetal rat pancreas.
Diabetologia 8, 334 (1972)

134) PFAFF, W., SCHÖNE, H.H.: Zur Insulinfreisetzung aus Pancreas durch Sulfonylharnstoffe.
Arzneim. Forsch. 8a, 1445 (1969)

135) PFEIFFER, E.F.: Wirkungsmechanismus der oralen Antidiabetika in Handbuch des Diabetes mellitus Bd. 1, 637, Lehmann München (1969)

136) PFEIFFER, E.F., DITSCHUNEIT, H., SCHÖFFLING, K.: Orale Diabetesbehandlung mit Sulfonylharnstoffen unter dem Aspekt des endocrinen Defekts beim Altersdiabetes.
Chemotherapia 2, 283 (1961)

137) PFEIFFER, E.F., DITSCHUNEIT, H., ZIEGLER,R.: Bestimmung von Insulin im Blut mit Hilfe markierter Glucose: Dynamik der Insulinsekretion nach wiederholter Belastung mit Glucose, STH und Sulfonylharnstoffen, ein Beitrag zur Pathogenese des menschlichen Altersdiabetes.
Klin. Wschr. 39, 415 (1961)

138) PFEIFFER, E.F., FUSSGÄNGER, R., HINZ, M., KATSILAMBROS, N., LAUBE, H.: Dynamics of insulin and glucagon secretion of the isolated perfused rat pancreas and islets following and in present of new sulfonylureas in Dubach, U.C., Bückert, A., Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, H. Huber Bern (1971)

139) PFEIFFER, E.F., STEIGERWALD, H., BÄNDER, A., MAYER, A., BECKER, U., RETIENNE, H.: Vergleichende Untersuchungen von Morphologie und Hormongehalt des Kälberpancreas nach Sulfonylharnstoffen.
Dtsch. med. Wschr. 36, 1568 (1957)

140) PIPELEERS, G., MARCHIAL, M., MALAISSE, W.: The stimulus secretion coupling of glucose induced insulin release XIV. Glucose regulation of insular biosynthetic activity.
Endocrinology 93, 1001 (1973)

141) PIRAS, R., PIRAS, M., BINDSTEIN, E.: Regulation of glycogen metabolism in the adrenal gland.
Arch. Bioch. Biophys. 154, 263 (1973)

142) POMETTA, D.: Influence of tolbutamide and glibornuride on blood glucose and plasma imunoreactives insulin of normal subjects in Dubach, U.C., Bückert, A., Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, H. Huber Bern (1971)

143) POST, R.L., MORGAN, H.E., PARK, C.M.: The interaction of membrane transport and phosphorylation in the control of glucose uptake.
J. biol. Chem. 236, 269 (1961)

144) RANDLE, P.J., MORGAN, H.E.: Regulation of glucose uptake by muscle.
Vitamins and Hormones 20, 199 (1962)

145) RANDLE, P.J., GARLAND, P.B., HALES, C.N., NEWSHOLME, E.A.: The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus.
Lancet I 284, 785 (1963)

146) RAPTIS, S., PFEIFFER, E.F.: Sulfonylharnstoffe als orale Antidiabetika der 1. und 2. Generation.
Therapiewoche 21, 553 und 578 (1971)

147) RAPTIS, S., RAU, R., SCHRÖDER, K., FAULHABER, D., PFEIFFER, E.F.: Comparative study of insulin secretion following repeated administration of glucose, tolbutamide and glibenclamide in diabetic and non diabetic human subjects.
Horm. Met. Res. Suppl. 1, 65 (1969)

148) RAPTIS, S., RAU, R., SCHRÖDER, K., HARTMANN, W., FAULHABER, J.-D., CLODI, P.H., PREIFFER, E.F.: The role of exocrine pancreas in the stimulation of insulin secretion by intestinal hormones.
Diabetologia 7, 160 (1971)

149) REHFELD, J., JUHL, E., HILDEN, M.: Carbohydrate metabolism in alcohol induced fatty liver.
Gastroenterology 64, 445 (1973)

150) ROBERTSON, P., PORTZ, D.: The glucose receptor.
J. clin. Invest. 52, 870 (1973)

151) ROSS, D., HEMS, R., KREBS, H.A.: The rate of gluconeogenesis from various precursurs in the perfused rat liver.
Biochem. J. 102, 942 (1967)

152) RUDOLPH, W., ZEHLE, J.: Der Substratstoffwechsel des menschlichen Herzens unter dem Einfluß von Glukagon.
Klin. Wschr. 51, 116 (1973)

153) RUDOLPH, W., MAAS, D., RICHTER, J., HASINGER, F., HOFFMANN, H., DOWN, P.: Über die Bedeutung von AcAc, HB im Stoffwechsel des menschlichen Herzens.
Klin. Wschr. 43, 445 (1965)

154) SALANS, B., BRAY, G., CUSHMAN, W., DANFORTH, E., GLENNON, A., HORTON, S., SIMS, H.: Glucose metabolism and the response to insulin by human adipose tissue in spontaneous and experimental obesity.
J. clin. Invest. 53, 848 (1974)

155) SAMOLS, E., TYLOR, J.M.: Suppression of pancreatic glucagon release by the hypoglycemic sulfonyl-ureas.
Lancet I, 174 (1969)

156) SAMOLS, E., MARRI, G., MARKS, V.: Promotion of insulin secretion by glucagon.
Lancet II, 415 (1965)

157) SCHAEFER, P., VENEZIALE, M.G.: Regulation of pyruvate metabolism in rat liver mitochondria

by K^+ and Pi.
Eur. J. Bioch. 35, 18 (1973)

158) SCHÄRER, K., HUMMLER, H.: Toxicological experiments with drugs of the sulfonylurea type in Dubach, U.C., Bückert, A., Recent Hypoglycemic Sulfonylureas, H. Huber Bern (1971)

159) SHAMBYE, F., TARDING, F.: Changes induced by insulin and tolbutamide in the glucose output of the liver. Ann. N.Y. Acad. Sci. 74, 557 (1959)

160) SCHMÜLLING, R.: Metabolitverschiebungen beim Menschen nach intravenöser Gabe von Tolbutamid und Glukagon. Inaugural-Dissertation Fachbereich Klin. Med. Tübingen (1970)

161) SCHOLZ, R.: The metabolit pair lactate/pyruvate as redox indicator.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 351, 277 (1970)

162) SCHÖFFLING, K., HAUPT, E., KÖBERICH, W., BEYER, J.: Neuere Erkenntnisse bei der Anwendung von blutzuckersenkenden Sulfonamiden der 1. und 2. Generation.
Klin. Wschr. 51, 68 (1973)

163) SCHÖFFLING, K., MEHNERT, H., EWALD, W., HAUPT, E., WICKLMAYR, M., BEYER, J., NEMETH, N.: Behandlung des Erwachsenendiabetes mit Glibornurid.
Dtsch. med. Wschr. 18, 915 (1973)

164) SEGLEN, O.: Effects of anaerobiosis, glucose, insulin and glucagon on glycogen metabolism in isolated parenchymal rat liver cells.
FEBS letters 36, 309 (1973)

165) SENFT, G., SCHULTZ, G., MUNSKE, K., HOFFMANN, M.: Effects of glucocorticoids and insulin on 3'5'AMP-phospho-diesterase-activity in adrenalectomized rats.
Diabetologia 4, 330 (1968)

166) SENFT, G., SCHULTZ, G., MUNSKE, K., HOFFMANN, K.: Influence of insulin on cyclic-3'5'-AMP-phospho-diesterase-activity in liver,

skeletal muscle, adipose tissue and kidney.
Diabetologia 4, 322 (1968)

167) SHERWIN, R., KRÄMER, K.J., TOBIN, J.D., INSEL, P.A., LILJENQUIST, J.E., BERMAN, M., ANDRES, R.: Amodel of the kinetics of insulin in man.
J. clin. Invest. 53, 1481 (1974)

168) SICA, V., CUATRECASAS, P.: Effects of insulin, epinephrine and cyclic AMP on pyruvat-dehydrogenase of adipose tissue.
Biochem. 12, 2282 (1973)

169) SIDDLE, K., MAGNIRE-KANE, B., CAMPBELL, A.K.: The effects of glucagon and insulin on cyclic AMP concentrations in an organ culture of nature rat liver.
Biochem. J. 132, 765 (1973)

170) SMITH, U.: Influence of insulin and medium glucose concentration on cellular metabolism.
J. clin. Invest. 53, 91 (1974)

171) SNELL, K., WALLER, G.: Glucose metabolism in the newborn rat.
Biochem. J. 134, 899 (1973)

172) STAUFFACHER, W.: L'insuline et le glucagon.
Schweiz. med. Wschr. 102, 245 (1972)

173) STORK, H., SCHMITZ, F.H., WESTMAN, S., HELLERSTRÖM, C.: Action of some sulfonylureas on the oxygen consumption of isolated pancreatic islets of mice.
Diabetologia 5, 279 (1969)

174) STÖRMER, B., STAIB, W.: Einfluß von Hunger, Cortisol und Insulin auf die Aktivitäten der Pyruvatcarboxylase, Pyruvatkinase in der Leber von NZO-Mäusen in verschiedenen Diabetesstadien.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 351, 286 (1970)

175) STRUCK, E., ASHMORE, J., WIELAND, D.: Stimulierung der Gluconeogenese durch langkettige Fettsäuren und Glukagon.
Biochem. Z. 343, 107 (1965)

176) STUBBS, M., VEECK, R.L., KREBS, H.A.: Control of the redox state of the NAD couple in the rat liver cytoplasma.
Biochem. J. 126, 59 (1972)

177) SUMM, H.D., CREUTZFELDT, W., WALLENFELS,K.: Über den Einfluß von D860 und Insulin auf die $^{14}CO_2$-Fixierung in Leberglykogen.
Klin. Wschr. 38, 85 (1960)

178) SUTHERLAND, B.W., de DUVE, C.: Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas.
J. biol. Chem. 175, 663 (1948)

179) SUTHERLAND, E.W., RALL, T.W.: The relation of adenosine 3'-5'-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones.
Pharmacol. Rev. 12, 265 (1960)

180) TAMARIT-RODRIGUEZ, J.: Effect of glucose-1-phosphate on insulin release in the isolated perfused rat pancreas.
Diabetologia 9, 92 (1973)

181) TAYLOR, S., MUKHERJEE, C., JUNGAS, R.: Studies on the mechanism of activation of adipose tissue pyruvatdehydrogenase by insulin.
J. biol. Chem. 248, 73 (1973)

182) TECHNICOLON AUTOANALYZER METHODOLOGIE: Mikroglucose.
Technicon GmbH Frankfurt

183) THOMPSON, J., LITTLE, S.A., WILLIAMS, R.A.: Effect of insulin and growth hormone on the rat liver cyclic nucleotide phosphodiesterase.
Biochem. 12, 1889 (1973)

184) TREADOW, B.R., KHAIRALLAH, E.A.: Regulation of PEPC during starvation and glucose repression.
Nature 239. 131 (1972)

185) TRUEHEART, P., HERRERA, G., JUNGAS, R.: Similar and opposite effect of dibutyryl cyclic AMP and insulin on glucose metabolism in adipose tissue.
Biochem. Biophys. Acta 313, 310 (1973)

186) TRUEHEART, P., HERRERA, G., JUNGAS, R.: Paradoxical effects of theophylline and its interaction with insulin on glucose metabolism in adipose tissue.
Eur. J. Biochem. 38, 137 (1973)

187) TRUMPP, R.: Blutfette, Insulin und STH-Aktivitäten bei Stoffwechselgesunden nach Insulin/Glukagon und Glibornurid/Glukagon Applikation, Inaugural-Dissertation Fachbereich Klin. Med. Tübingen (1976)

188) WAGLE, R., INGERBRETSEN, R.: Stimulation of glycogenolysis by epinephrine and glucagon and its inhibition by insulin in isolated rat liver hepatocytes.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 52, 125 (1973)

189) WAGLE, R., INGERBRETSEN, R., SAMPSON, L.: Studies on the in vitro effects of insulin on glycogen synthesis and ultrastructure in isolated rat liver hepatocytes.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 53, 937 (1973)

190) WALAAS, O., WALAAS, E., WICK, A.N.: The stimulatory effect by insulin on the incorporation of radioactive inorganic phosphate into intracellular inorganic phospho-adenin-nucleotides of the intact isolated rat diaphragma.
Diabetologia 5, 79 (1969)

191) WALTER, P., STUCK, J.W.: Regulation of gluconeogenesis: regulation of pyruvate metabolism in the rat liver.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 351, 285 (1970)

192) WAYNE, A., KLAIN, G., HAMON, J.: Inhibition of glucose oxidation and FFA-Synthesis in liver slices from fed, fasted and fasted-refed rats by glucagon, epinephrine and cyclic AMP.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143, 379 (1973)

193) WEBER, G., LEA, M.A., HIRD-COUVERY, H.-J., STAMM, N.B.: Regulation of gluconeogenesis

and glykolysis: studies of mechanism controlling enzyme activity.
Adv. enz. reg. 5, 257 (1967)

194) WIMHURST, J.M., MANCHESTER, L.: Induction and suppression of the key enzymes of glycolysis and gluconeogenesis in isolated perfused rat liver in response to glucose, fructose and lactate.
Biochem. J. 134, 143 (1973)

195) WOO, Y., MANERY, F.: CyclicAMP-phosphodiesterase-activity at the external surface of the intact muscles and stimulation of the enzyme by insulin.
Arch. Bioch. Biophys. 154, 510 (1973)

196) ZAMPA, G., ALTILIA, A.F., BRACCHETTI, D., GEMINIANI, G.D., BORGATTI, E., ODIFREDDI, M.T.: Studies on peripheral glucose metabolism using the experimental human forearm preparation.
Diabetologia 3, 35 (1967)

197) ZÖLLNER, N., DÖRFLER, H., WOLFRAM, G.: Klinische Prüfung des Sulfonylharnstoffderivates Glibornurid.
Dtsch. med. Wschr. 97, 1083 (1972)

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. M. Eggstein für die freundliche Überlassung des Themas, sowie der dafür notwendigen Arbeitsräume in den Labors der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen danken, sowie für die Beratung bei der Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. R. Schmülling für die technische Beratung der Arbeit, sowie für die Ausrechnung der statistischen Ergebnisse. Schließlich danke ich Frl. Thoma und Frl. Schnepf, für die Hilfe bei den Laborarbeiten, sowie den notwendigen Zeichnungen.

LEBENSLAUF

Am 14. Mai 1948 wurde ich, Andreas Rohen, als Sohn des Hochschullehrers Johannes Wilhelm Rohen und seiner Ehefrau Sigrid, geb. Reichart in Stuttgart geboren.

Die Schulzeit absolvierte ich in Mainz und Marburg auf dem Gymnasium Phillippinum, an dem ich am 19.6.1967 die Reifeprüfung ablegte.

Das Medizinstudium begann ich in Marburg und wechselte nach dem Physikum nach Tübingen über, wo ich am 30.7.1974 das Staatsexamen ablegte.

Die einjährige Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, an der Universitäts-Nervenklinik Tübingen, sowie am Kreiskrankenhaus Grafenau.